

Aus der Klinik für
Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

Retrospektive Analyse des Einflusses einer Kolonisation mit
Vancomycin-resistenten Enterokokken auf Patienten
mit hämatologisch-onkologischen Neoplasien

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gianna Bodden
2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rainer Haas

Zweitgutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. Julia Reifenberger

Zusammenfassung

Kolonisationen durch Vancomycin-resistente Enterokokkenstämme (VRE) wurden in den vergangenen Jahren in zunehmendem Umfang weltweit beobachtet. Die aus einer Kolonisation möglicherweise resultierenden Infektionen wurden wiederholt mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität sowie steigenden Gesundheitskosten assoziiert und stellen vor allem für die Gruppe der immunsupprimierten Patienten ein gesundheitliches Risiko dar. In dieser Studie wurden VRE-kolonisierte Patienten der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf epidemiologisch untersucht.

Ein Screening auf eine VRE-Kolonisation wird in unserer Klinik seit 2006 routinemäßig durchgeführt. Ziel dessen ist, alle VRE-kolonisierten hämatologisch-onkologischen Patienten zu Beginn eines stationären Aufenthalts zu identifizieren. Im Rahmen dieser Studie wurden Basischarakteristika wie Alter, Geschlecht und Grunderkrankung, Infektionsraten durch VRE sowie Daten zum *Outcome* der kolonisierten Patienten gesammelt und anschließend statistisch ausgewertet. Für statistische Vergleiche mit einer Kontrollgruppe wurden ebenfalls Daten von Patienten der Klinik erhoben, die zu keinem Zeitpunkt einen positiven VRE-Nachweis in unserer Klinik hatten. Zur Analyse des Einflusses einer VRE-Kolonisation auf das klinische *Outcome* unserer Patienten führten wir zusätzlich eine *Matched-pair*-Analyse von VRE-kolonisierten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie mit nicht-kolonisierten Patienten durch.

Insgesamt n=223 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Von diesen Patienten waren 133 (59,64%) Patienten männlich, 90 (40,36%) weiblich. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren (18-83 Jahre). Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne positiven VRE-Nachweis. In der Studiengruppe waren 86 Patienten an einer AML/MDS erkrankt, 71 Patienten an einem Morbus Hodgkin/NHL, 38 an einem Multiplen Myelom, 14 an einer ALL und die übrigen 24 Patienten an einer anderen Neoplasie (u.a. Lungen- und Hoden- / Keimzelltumoren). Im Vergleich mit einer Gruppe VRE-negativ getesteter Patienten zeigte sich eine signifikante Häufung von VRE-positiven Patienten in den Gruppen der Patienten mit AML / ALL ($p<0,0005$) und rezidierten Hoden- / Keimzelltumoren ($p=0,006$). Die *Matched-pair*-Analyse VRE-positiver und -negativer Patienten mit AML erbrachte keine signifikanten Unterschie-

de hinsichtlich der 1-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung der AML (77,5% und 74,6%, $p=0,839$). Ebenso zeigte sich im Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen diesen hinsichtlich der erfolgreichen Durchführung der Primärtherapie der AML (16,41% und 21,09%, $p=0,273$). Von 223 kolonisierten Patienten entwickelten im Studienzeitraum insgesamt sechs eine Infektion durch VRE (fünf Bakteriämien und eine Wundinfektion). Vier der Patienten mit Bakteriämie litten an einer fortgeschrittenen therapierefraktären Grunderkrankung sowie internistischen Komorbiditäten. Diese vier Patienten verstarben innerhalb von 1-15 Tagen nach Detektion der VRE-Bakteriämie. Ein weiterer Patient mit Bakteriämie sowie ein Patient mit Wundinfektion erlitten im Verlauf eines Chemotherapiezyklusses die Infektion und konnten durch den Einsatz VRE-wirksamer Antibiotika erfolgreich von dieser geheilt werden.

In unserer unizentrischen Studie spiegelten die Basischarakteristika der VRE-positiven Patienten einen repräsentativen Querschnitt aller in unserer Klinik behandelten Patienten mit hämatologischen und onkologischen Malignomen wider. VRE-Kolonisationen wurden signifikant häufiger bei Patienten mit akuten Leukämien beobachtet. Wir konnten erstmalig darstellen, dass auch Patienten mit rezidierten Hoden- / Keimzelltumoren signifikant häufiger VRE-kolonisiert sind als Patienten mit Lungentumoren. In unserer Arbeit konnten wir des Weiteren erstmalig zeigen, dass eine VRE-Kolonisation keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome von Patienten mit AML hat. VRE-Infektionen wurden in unserer Studiengruppe sehr selten beobachtet; in den meisten Fällen waren Patienten mit fortgeschrittenen hämatologischen Grunderkrankungen betroffen. Patienten, deren Grunderkrankung nicht weit fortgeschritten war, konnten in unserer Studiengruppe durch den Einsatz VRE-wirksamer Antibiotika geheilt werden.

Abstract

During the past two decades there is a steady increase in the incidence of hospital-acquired infections. The spread of vancomycin-resistant enterococci (VRE) strains causing infections may be associated with greater morbidity, mortality and healthcare cost. In this study, we evaluated the rates of VRE in patients with hematological and oncological malignancies on the basis of routine screening cultures obtained by rectal swabs.

We routinely perform VRE screenings since 2009, aiming to detect all VRE-colonized hematological patients treated in our Department of Hematology and Oncology. For this study, patients' medical records were reviewed to determine risk factors for colonization, rates of VRE infections and outcome of colonized patients including mortality. Analyzing the impact of colonization on patients' clinical outcomes, we matched VRE-colonized patients with AML as a particular subgroup with AML patients not being found VRE-positive.

A total of $n=223$ patients with hematological/oncological malignancies were included in our study: 133 (59,64%) were male, 90 (40,36%) were female and the median age at the time of VRE diagnosis was 60 years (range 18-83 years). The diagnoses were 86 cases of AML/MDS (38,57%), 71 NHL/Hodgkin's lymphomas (27,36%), 38 multiple myelomas (MM) (17,04%), 14 ALL (6,28%) and 24 other malignancies (10,78%, lung and testicular cancer).

In comparison with patients without VRE detection, positive rectal swabs were significantly more often found in patients with AML / ALL ($p<.005$) or relapsed testicular cancer ($p=.006$).

Analyzing the influence of VRE colonization on survival rate and discontinuation rate of treatment in the subgroup of AML patients, we neither found a significant difference as to the one-year survival being 77,5% (55 out of 71) for VRE-positive patients and 74,6% (53 out of 71) for patients not being found VRE-positive ($p=.839$) nor as to the discontinuation rate of treatment (16,41% vs. 21,09%, $p=.273$). A total of six patients developed an infection caused by VRE (five VRE blood stream infections (BSI), one wound infection). Four of these with BSI were suffering from endstage hematological diseases and died of progress and VRE BSI 1-15 days after detection of BSI. One patient with BSI and one with a wound infection survived because of early VRE-specific antibiotic therapy.

In our single-center study baseline characteristics of VRE positive patients showed a representative cross section of all patients being treated in our department. VRE colonizations were significantly more often in patients with acute leukemia. We showed for the first time that detection of VRE colonization was significantly higher in patients with a relapse of testicular cancer than in patients with lung cancer. We were able to show for the first time that VRE colonization had no influence on the outcome of patients with AML. In our study the rates of VRE infection were found very low and mainly occurred in patients with end stage malignant diseases.

Abkürzungsverzeichnis

E.	Enterococcus
esp	enterococcal surface protein
agg	aggregation protein
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
D-Ala	D-Alanin
D-Ser	D-Serin
D-Lac	D-Laktat
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
PCR	Polymerase-chain-reaction
PFGE	Pulsfeldgelelektrophorese
AML	Akute myeloische Leukämie
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
MM	Multiples Myelom
HL	Morbus Hodgkin
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
ALL	Akute lymphatische Leukämie
Aplast. Anämie	Aplastische Anämie
Lungen-Ca	Lungentumoren
Hoden-Ca	Hoden- / Keimzelltumoren
CRP	C-reaktives Protein
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
Abb.	Abbildung
n.a.	nicht angegeben
CR	komplette Remission
Tig	Tigecyclin
ESBL	Extended-Spectrum β -Laktamase
Lc	Leukozyten
i.U.	im Urin
CDAD	Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe
SZT	Stammzelltransplantation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Enterokokken	1
1.1.1	Charakteristika und Virulenz der Enterokokken	1
1.1.2	Antibiotikaresistenzen der Enterokokken.....	2
1.2	Vancomycinresistenz und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)....	4
1.2.1	Epidemiologie der VRE.....	5
1.2.2	Resistenzmechanismen der VRE	6
1.3	Infektionen durch Enterokokken.....	7
1.4	Transmissionskontrolle und Screeningmethoden.....	9
1.5	Fragestellung der Arbeit	11
1.6	Ziele der Arbeit.....	13
2	Material und Methoden.....	14
2.1	Studienplanung	14
2.1.1	Einschlusskriterien.....	15
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	15
2.1.3	Vergleiche mit einem Kontrollkollektiv	15
2.1.4	Erfassung der Anzahl durchgeführter Screeninguntersuchungen	16
2.2	Studienpopulation	16
2.2.1	VRE-Patientengruppe.....	16
2.2.2	Erhobene Daten der VRE-Patientengruppe und Datenverwaltung....	17
2.2.3	Auswahl einer Kontrollgruppe.....	18
2.2.4	Untersuchung einer Subgruppe von Patienten mittels Patientenmatching	19
2.3	Datenauswertung und Statistik.....	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Charakteristika der Patientengruppe	21
3.1.1	Geschlechtsverteilung	22
3.1.2	Altersverteilung	22
3.1.3	Diagnoseverteilung	23
3.1.4	Durchgeführte Therapien vor VRE-Nachweis.....	26
3.1.5	Liegedauer im UKD vor VRE-Nachweis	26
3.1.6	Dauer der Krankenhausaufenthalte	27

3.1.7	Blutbild und Infektionszeichen zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises	27
3.1.8	Remissionsstand zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises	27
3.1.9	Mortalität nach VRE-Nachweis	28
3.2	Kolonisationen und Infektionen	28
3.2.1	Nachgewiesene VRE-Stämme und Resistogramme	28
3.2.2	VRE-Erstnachweise	29
3.2.3	Rate der VRE-Infektionen	30
3.2.4	Letalität im Falle einer VRE-Infektion	31
3.3	1-Jahres-Überlebensrate der Studiengruppe	32
3.4	Matched-pair-Analyse	32
3.4.1	Einfluss von VRE auf die Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung	32
3.4.2	Einfluss von VRE auf die Durchführbarkeit der Primärtherapie	33
4	Diskussion	35
4.1	Charakteristika der Patientengruppe	35
4.1.1	Geschlechtsverteilung	35
4.1.2	Altersverteilung	36
4.1.3	Diagnoseverteilung	37
4.1.4	Durchgeführte Therapien vor VRE-Nachweis	38
4.1.5	Liegedauer im UKD vor VRE-Nachweis	39
4.1.6	Dauer der Krankenhausaufenthalte	40
4.1.7	Blutbild und Infektionszeichen zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises	41
4.1.8	Remissionsstand zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises	41
4.2	Kolonisationen und Infektionen	42
4.2.1	Nachgewiesene VRE-Stämme und Resistogramme	42
4.2.2	VRE-Erstnachweise außerhalb des Intestinaltraktes	44
4.2.3	Rate der VRE-Infektionen und assoziierte Letalität	45
4.3	Einfluss von VRE auf die Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung	47
4.4	Einfluss von VRE auf die Durchführbarkeit der Primärtherapie	48
4.5	Schlussfolgerung	48
5	Anhang	52
6	Literaturverzeichnis	53

1 Einleitung

1.1 Enterokokken

Enterokokken gehören zur physiologischen Darmflora von Mensch und Tier und können bei beinahe jedem Erwachsenen im Stuhl detektiert werden ¹⁻⁴.

Neben dem häufig beobachteten Vorkommen im Gastrointestinaltrakt werden Enterokokken im menschlichen Körper seltener auch als Teil der vaginalen Flora bzw. des Genito-Urethraltraktes, der Perinealregion sowie des Oropharynx beobachtet ^{1,3,5,6}. Des Weiteren können sie neben ihrem Vorkommen in Abwässern, im Boden oder auf Pflanzen auch auf einer Vielzahl vornehmlich tierischer Lebensmittel gefunden werden, wie beispielsweise verschiedenen Käsen und Fleischprodukten ^{7,8}. Von den über 35 bekannten Enterokokkenarten besitzen vor allen anderen *Enterococcus* (E.) *faecium* und *E. faecalis* die größte klinische Relevanz, da diese über 95% der klinisch isolierten Enterokokkenstämme ausmachen. Im Falle eines Enterokokken-nachweises wurde in der Vergangenheit in über 90% *E. faecalis* isoliert, *E. faecium* mit einem geringeren Anteil von 10-15%, jedoch mit steigender Tendenz ^{1,5,9,10}.

1.1.1 Charakteristika und Virulenz der Enterokokken

Enterokokken sind kokkoide gram-positive, fakultativ anaerobe, nicht-sporenbildende Bakterien, die als einzelne / paarweise Zellen oder als kurze Ketten vorliegen können ^{2,6}.

Diese Bakterien besitzen eine hohe Tenazität, sind daher sehr unempfindlich gegenüber Milieuänderungen und können auch unter schwankenden Umweltbedingungen überleben ^{1,2,11}: So sind sie in der Lage, bei Temperaturen zwischen 5°C und 50°C zu wachsen und Temperaturen von über 60°C für 30 Minuten zu überleben ¹²; auch pH-Schwankungen zwischen 4,6 und 9,9 (pH-Optimum 7,5) und hohe NaCl-Konzentrationen behindern ihr Wachstum nicht ^{1,2}. Auf trockenen Oberflächen können Enterokokken bis zu vier Monate persistieren ¹³.

Im Gegensatz zu Staphylo- und Streptokokken besitzen Enterokokken in der Regel nicht die Fähigkeit, proinflammatorische Toxine zu produzieren ¹⁴.

Dennoch sezernieren sie verschiedene Virulenzfaktoren in Form von Oberflächenproteinen und Enzymen ⁹. Proteine wie das „enterococcal surface protein“ (esp)

oder das „aggregation protein“ (Agg) begünstigen die Kolonisation eines Wirts durch die Adhäsion an Epithelien sowie die Invasion durch diese und andere Gewebe hindurch^{2,8}. Ebenso wird durch die proteinvermittelte Adhäsionsfähigkeit die Biofilmbildung auf Fremdmaterialien wie beispielsweise endovaskulären Kathetern begünstigt^{2,14–16}.

Im Falle des Eindringens in einen Wirtsorganismus können sie durch die Sekretion des Toxins Zytolysin (Hämolyisin) Zellen des Wirtsorganismus direkt schädigen. Zytolysin wird von 30% der *E. faecalis*-Isolate sezerniert und ist in der Lage, zum Beispiel Makrophagen, Erythrozyten oder neutrophile Granulozyten zu lysieren^{14,15,17}.

Auch durch die Sekretion hydrolytischer Enzyme wie Gelatinase, Hyaluronidase oder einer extrazellulären Serinprotease können Wirtszellen direkt geschädigt und aufgelöst werden^{2,14}.

Es wird davon ausgegangen, dass sich die Bakterien auf diese Weise mit Nährstoffen versorgen, ihre genaue Rolle in der Pathogenität der Enterokokken ist jedoch bisher noch nicht geklärt².

1.1.2 Antibiotikaresistenzen der Enterokokken

Ein weiteres Charakteristikum der Enterokokken sind vielzählige Resistenzen gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen. Einerseits besitzen sie eine natürliche, intrinsische Resistenz gegenüber einer Reihe von Antibiotika. Diese nicht-erworbene Form der Resistenz wird auch als chromosomale Resistenz bezeichnet, da sie in den Chromosomen der Organismen kodiert ist. Die wichtigsten natürlichen Antibiotikaresistenzen der Enterokokken sind in *Tabelle 1* aufgeführt^{1,5,6,18}.

Den intrinsischen Resistenzen sind erworbene Antibiotikaresistenzen gegenüberzustellen. Diese erlangen die Bakterien durch Mutationen innerhalb der eigenen DNA oder durch Gentransfer über Konjugation von Plasmiden mit anderen Bakterien der gleichen und auch anderer Spezies. Durch erworbene Resistenzen sind zwischen verschiedenen Enterokokkenstämmen erhebliche Unterschiede im Resistenzprofil möglich^{5,6,18}. Häufig beobachtete Resistenzen dieser Kategorie sind in *Tabelle 2* zusammengefasst^{1,5,6,18}.

Zunehmende Resistenzen resultieren aus einem exzessiven Einsatz antibiotischer Substanzklassen, beispielsweise in der Landwirtschaft (z.B. als Zusatz im Viehfutter als Wachstumsbeschleuniger) oder auch im Gesundheitswesen⁷. Durch

den Einsatz dieser Substanzen werden nicht-resistente, konkurrierende Organismen verdrängt, wodurch sich für Enterokokken ein Überlebensvorteil ergibt - vor allem in Lebensräumen wie Krankenhäusern, in denen Antibiotika regelmäßig eingesetzt werden. Die meisten Antibiotikagaben stehen nicht im Zusammenhang mit einer Enterokokkeninfektion, jedoch werden Superinfektionen durch Enterokokken durch den ständigen Selektionsdruck durch Antibiotikaeinsätze begünstigt ⁴. Dies ist einer der Gründe für die Häufung von Enterokokkenkolonisationen und –infektionen in den letzten Jahren, deren Therapie sich aufgrund der Vielzahl an Resistenzen schwierig gestaltet ^{1,6,18}.

Intrinsische Resistenzen
<p>β-Laktame</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penicillin • Aminopenicilline • halbsynthetische Penicilline (Oxacillin, Flucloxacillin) • Cephalosporine • Monobactame (Aztreonam)
<p>Lincosamide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clindamycin • Lincomycin
<p>Aminoglykoside</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin • Streptomycin

Tabelle 1: Die häufigsten intrinsischen Antibiotikaresistenzen bei Enterokokken

Erworbene Resistenzen
β-Laktame <ul style="list-style-type: none"> • Penicillin • Ampicillin
Chloramphenicol
Glykopeptide <ul style="list-style-type: none"> • Vancomycin • Teicoplanin
Tetrazykline
Rifampicin
Makrolide <ul style="list-style-type: none"> • Erythromycin
Aminoglykoside
Streptogramine <ul style="list-style-type: none"> • Quinupristin • Dalfopristin
Fluorochinolone <ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin • Ciprofloxacin
Oxazolodinone <ul style="list-style-type: none"> • Linezolid

Tabelle 2: Häufige erworbene Antibiotikaresistenzen der Enterokokken

1.2 Vancomycinresistenz und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Von besonderer, klinisch-therapeutischer Relevanz sind die Antibiotikaresistenzen der Enterokokken gegenüber der Gruppe der Glykopeptide, vor allem gegenüber Vancomycin.

Das trizyklische Glykopeptidantibiotikum Vancomycin wurde ursprünglich aus dem Actinomyceten *Amiclotopsis orientalis* isoliert¹⁹. Es wirkt - wie auch andere Glykopeptide - bakterizid auf gram-positive Bakterien, indem es die Zellwandsynthese hemmt: Vancomycin bindet an das C-terminale Ende des Dipeptids D-Alanyl-D-Alanin auf der Oberfläche der Bakterien^{19,20}. Bei diesem Peptid handelt es sich um einen Peptidoglykanvorläufer, der das Substrat der Peptidoglykansynthetase ist. Die

Peptidoglykansynthetase kann durch die Bindung von Vancomycin das so blockierte Protein nicht mehr zur Zellwandsynthese nutzen und die weitere Polymerisation an das Peptid wird unterbrochen^{21,22}. Hierdurch wird die Quervernetzung von Muraminsäureketten innerhalb der Zellwand gestört und auch die folgende Transglykosylierungsreaktion behindert. Es kommt zur Bildung eines nicht funktionellen Mureinsacculus; hierdurch stirbt das Bakterium ab^{1,18}.

Vancomycin sowie die anderen Glykopeptide stellen generell eine wichtige Alternative zur Therapie von Infektionen dar, die unter anderem durch antibiotikaresistente Enterokokken ausgelöst werden. Weist ein Bakterienstamm jedoch Resistenzen gegen Glykopeptide auf, wird eine wirksame antibiotische Therapie solcher Infektionen deutlich erschwert¹⁸.

1.2.1 Epidemiologie der VRE

VRE wurden im Jahr 1986 relativ zeitgleich erstmalig aus klinischen Proben in Großbritannien und Frankreich isoliert und bereits kurze Zeit später auch in den USA detektiert^{19,21,23}. Von diesem Zeitpunkt an begannen vancomycin-resistente Enterokokkenstämme weltweit aufzutreten²⁴.

In Bezug auf die Verteilung reiner VRE-Kolonisationen in der Gesellschaft gibt es einige Unterschiede im internationalen Vergleich, beispielsweise zwischen den USA und Europa.

In Europa wurde lange Zeit das Glykopeptidantibiotikum Avoparcin als Wachstumsbeschleuniger in der Tiermast eingesetzt⁵; aufgrund dessen konnten in der Vergangenheit gehäuft bei Masttieren VRE-Stämme isoliert werden und durch den Kontakt zu Tieren und deren Fleisch ebenfalls gesunde Träger von genetisch identischen VRE-Stämmen in der europäischen Bevölkerung beobachtet werden. Dies führte im Jahr 1996 zu einem Verbot von Avoparcin als Futterzusatz in der Tiermast. Seitdem sind die Zahlen isolierter VRE in der Masttierhaltung in Europa wieder rückläufig¹⁴.

In den USA war und ist der Einsatz von Avoparcin in der Landwirtschaft verboten²⁵, es wurden jedoch in der Vergangenheit in hohem Maße Enterokokken selektierende Antibiotika, im Speziellen auch Vancomycin, im Gesundheitswesen eingesetzt, was zu rapide ansteigenden Nachweisen nosokomialer Fälle von VRE-Kolonisationen und –Infektionen beim Menschen führte. So stiegen beispielsweise im Zeitraum von 1989 bis 2002 die Raten nachgewiesener VRE in den USA von 0,6%

auf 4,5% für glykopeptidresistente *E. faecalis*- und 76,3% der *E. faecium*-Stämme an²³.

In Europa variieren die nachgewiesenen VRE-Kolonisationsraten stark zwischen den einzelnen Ländern: im Jahr 2006 gab es nachweisbare VRE-Raten von <1% in den skandinavischen Ländern bis hin zu >30% in Griechenland^{14,25}.

1.2.2 Resistenzmechanismen der VRE

Bisweilen sind insgesamt acht verschiedene Genotypen der Enterokokken bekannt, die zu einer erworbenen Form der Vancomycinresistenz führen. Hierunter fallen VanA, B, D, E, G, L, M und N¹. Diesen ist gemein, dass die Resistenz auf einer Veränderung des Pentapeptids für die Zellwandsynthese beruht. Das endständige D-Alanin (D-Ala) im Peptid wird je nach Resistenzgenotyp durch D-Serin (D-Ser) oder D-Laktat (D-Lac) ersetzt und so als veränderter Vorläufer für die Zellwandsynthese von den resistenten Mikroorganismen produziert^{4,26}.

Durch diese Proteinveränderung kann Vancomycin nur noch abgeschwächt oder gar nicht mehr an die Zellwand anbinden und wird wirkungslos²⁶.

Von größter klinischer Relevanz sind die Genotypen VanA und VanB, welche über fast identische Wege zur Vancomycinresistenz führen⁴. Diese erworbenen Resistenzgene kodieren für eine Reihe von Enzymen die ein Depsipeptid bilden, welches anstelle von D-Ala-D-Ala am C-terminalen Ende als D-Ala-D-Lac ins Pentapeptid eingebaut wird. Durch dieses veränderte Protein fehlt die Bindungsstelle für Vancomycin und es verliert seine bakterizide Wirkung auf die Mikroorganismen²⁰.

Der VanA-Genotyp ist die bedeutendere, da häufigere Variante, welcher vor allem in *E. faecium*-Isolaten gefunden werden kann. Bei betroffenen Organismen kann neben einer Resistenz gegenüber Vancomycin auch gleichzeitig eine Kreuzresistenz gegenüber anderen Glykopeptidantibiotika wie Teicoplanin und Avoparcin gefunden werden²⁶.

Beim VanB-Genotyp handelt es sich um die zweitwichtigste Vancomycinresistenz. Diese unterscheidet sich vom VanA-Typ vor allem dadurch, dass VanB-exprimierende Organismen weiterhin sensibel gegenüber Teicoplanin sind⁴.

Klinisch besteht zwischen VanA-Typ-VRE oder VanB-Typ-VRE weiterstgehend kein Unterschied²⁷.

Die übrigen Resistenzformen besitzen eine geringere klinische Relevanz, da durch sie in der Regel nur eine gering ausgeprägte Resistenz gegenüber Vancomy-

cin bedingt wird ²⁶.

Neben den beschriebenen erworbenen / übertragbaren Formen von Vancomycin-resistenzen gibt die bereits erwähnten intrinsische Formen, die unter dem Begriff der VanC-Resistenz zusammengefasst werden. Diese Resistenzen besitzen ebenfalls eine geringe klinische Relevanz und bedürfen deshalb im stationären Umfeld keiner gesonderten Isolation von kolonisierten oder infizierten Patienten ^{1,28}.

1.3 Infektionen durch Enterokokken

In Deutschland werden inzwischen fast ausschließlich *E. faecium*-Isolate als vancomycin-resistente Stämme detektiert ²⁴. Häufig handelt es sich um asymptomatische Kolonisationen durch Enterokokken, die vor allem den Gastrointestinaltrakt, die Haut oder seltener den Urogenitaltrakt betreffen ¹⁹. Ausgehend von diesen patienteneigenen Erregerreservoirs werden Enterokokken bzw. VRE durch direkten Kontakt von kolonisierten Patienten mit anderen Patienten, durch Kontakt zu Pflege- und ärztlichem Personal sowie über kontaminierte medizinische Geräte verbreitet. In der Regel findet die Übertragung nach Umgang mit kolonisierten Patienten oder kontaminierten Materialien über die Hände statt ²⁹.

Lange Zeit wurde angenommen, dass Enterokokken für den Menschen als pathogene Keime keine bedeutende Rolle spielen ^{3,7,14,30}. Dem derzeitigen Wissensstand entspricht jedoch die Auffassung, dass die Trägerschaft an sich zwar harmlos ist, sie jedoch möglicherweise einen Risikofaktor für die Entwicklung einer durch diese Bakterien ausgelösten Infektion darstellt ^{19,29}.

Als Opportunisten verursachen Enterokokken vor allem bei immunsupprimierten Patienten endogene Infektionen ausgehend von ihrem Reservoir ³¹. Die am häufigsten durch Enterokokken ausgelöste Infektion ist der Harnwegsinfekt, gefolgt von weiteren Infektionen wie Wundinfektionen, intraabdominellen Abszessen bis hin zu Peritonitiden und auch Bakteriämien bis Septikämien. Die besonders schwerwiegende Enterokokkensepsis nimmt ihren Ausgangspunkt in der Regel von einer gastrointestinalen Kolonisation, einem Harnwegsinfekt oder auch verunreinigten intravasalen Kathetern und ist mit einer stark erhöhten Gesamtmortalität vergesellschaftet.

Des Weiteren spielen Enterokokken auch eine Rolle in der Genese der bakteriellen Endokarditis. Sie sind als dritthäufigster Erreger für diese Erkrankung verantwortlich.

In seltenen Fällen können auch, dann fulminant verlaufende Meningitiden durch sie ausgelöst werden ^{1,29,30}.

Von Enterokokken verursachte Infektionen sind inzwischen die zweit- bis dritthäufigste Ursache für nosokomiale Infektionen in den USA ^{9,29}. Seit Beginn der Verbreitung von VRE wurden in der Vergangenheit gehäuft Artikel im internationalen Umfeld veröffentlicht, die in Kliniken beobachtete Ausbrüche von VRE-Infektionen beschrieben ^{9,32-40}. Diese Ausbrüche werden vor allem auf Stationen und in Abteilungen wie Hämodialysestationen, den hämatologisch-onkologischen Abteilungen oder auch auf Intensivstationen beobachtet ^{25,40}.

Die in diesem Umfeld behandelten schwerwiegend erkrankten, älteren oder intensivmedizinisch versorgten Patienten sowie Früh- oder Neugeborene weisen ein erhöhtes Risiko auf, eine Infektion durch Enterokokken und VRE zu erleiden ¹.

Dies bedingt die große klinische Relevanz von VRE, aufgrund eines signifikant erhöhten Infektionsrisikos, für die Gruppe der immunsupprimierten Patienten, beispielsweise nach Organtransplantationen (vor allem Lebertransplantation) und für hämatologisch-onkologisch erkrankte Patienten in Neutropenie. Weitere Risikogruppen umfassen chronisch nierenkranke Patienten, Patienten nach Herzklappenersatz oder an einem Diabetes mellitus Erkrankte ^{9,19,24,29}. Da sich VRE-Infektionen vor allem bei den genannten schweren Erkrankungsfällen finden, wird das Auftreten einer VRE-Infektion gelegentlich als ein Marker für die Schwere der Grunderkrankung interpretiert; im Falle nicht-immunkompromittierter Patienten werden nur selten schwere Infektionen durch VRE ausgelöst ²⁴.

Eine Kolonisation der genannten Patientengruppen mit VRE wird durch häufige Antibiotikaeinnahmen, langwierige Krankenhausaufenthalte, intensivstationäre Behandlungen und häufige Verlegungen innerhalb des Krankenhauses begünstigt. Zusätzlich tragen medizinische Prozeduren wie Ernährung über nasogastrale Sonden, eine invasive Beatmung oder Hämodialyse zu einer Begünstigung einer Kolonisation durch VRE bei ^{19,24}.

Ob VRE im Vergleich zu nicht vancomycin-resistenten Stämmen eine größere klinische Bedeutung besitzen, wird kontrovers diskutiert ²⁸. Einige Studien beschrieben Unterschiede der durch vancomycin-resistente und –sensible Stämme ausgelösten Infektionen. So wurden eine höhere Morbidität und Mortalität und in der Folge auch erhöhte Gesundheitskosten bei VRE–Kolonisationen und –Infektionen beschrieben ^{25,29}.

Neben direkten gesundheitlichen Risiken für Patienten wird als weitere Problematik der zunehmenden VRE-Inzidenzen auch eine mögliche Verbreitung der vielfältigen Antibiotikaresistenzen auf andere Bakterienspezies befürchtet. Durch einen möglichen Transfer der Vancomycinresistenz auf andere nosokomiale „Problemkeime“ wie den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) könnten die aktuell vorhandenen Therapieoptionen der durch diese ausgelösten Infektionen deutlich eingeschränkt werden ²⁹.

1.4 Transmissionskontrolle und Screeningmethoden

Zur Vermeidung und Kontrolle der Verbreitung von VRE als nosokomiales Pathogen innerhalb des Krankenhauses erweisen sich vor allem Hygienemaßnahmen als erfolgreich. Je nach individueller Gefährdung des Patienten und nach Stationsart werden verschiedene Kategorien der Hygienemaßnahmen empfohlen (siehe *Tabelle 3*). Aktuell gibt es für Deutschland keine gültigen nationalen Richtlinien oder Empfehlungen in Bezug auf ein standardisiertes Vorgehen im Falle einer VRE-Kolonisation.

Humphreys forderte, dass „Hygienemaßnahmen [...] praktikabel, wirksam und umsetzbar sein“ müssten, um ihre Durchführung und Einhaltung zu gewährleisten ²⁸.

Um so früh wie möglich gegen eine Weiterverbreitung in Krankenanstalten arbeiten zu können, werden in den USA beispielsweise Resistenztestungen aller detektierten Enterokokkenisolate von sowohl Mitarbeitern als auch Patienten empfohlen, auch aus Analabstrichen und Stuhlproben. So gäbe es die Möglichkeit im Falle eines Nachweises, diesen der betreffenden Person und Station mitzuteilen und auf diesem Weg eine wirksamere Verbreitungs- und Infektionskontrolle durchzuführen ²². Des Weiteren werden dort Patienten vor Aufnahme auf beispielsweise eine Intensivstation aktiv im Rahmen eines Eingangsscreenings auf eine VRE-Kolonisation getestet ⁴¹. In besonderem Maße werden hier Abstriche aus Enterostomata, Analabstriche oder auch tiefe Wundabstriche untersucht ²⁴.

Es existiert eine Reihe von Nachweismethoden einer VRE-Kolonisation oder – Infektion, zu denen neben der Anzucht in flüssigen Nährmedien oder auf speziellen chromogenischen Agarplatten ⁴¹ auch molekulargenetische Nachweismethoden wie die Multiplex-Polymerase-chain-reaction (Multiplex-PCR) gehören ^{22,41}. Die PCR ermöglicht den Nachweis von VRE-spezifischen Genen wie VanC, VanA oder VanB innerhalb von wenigen Stunden aus gefundenen Enterokokkenkolonien und somit eine rasche Benachrichtigung des Patienten oder der betroffenen Station ²².

Nachdem eine VRE-Spezies nachgewiesen wurde, gilt die Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) als Goldstandard zur Genotypisierung⁴². Es ist jedoch weiterhin umstritten, ob diese aktive Form des VRE-Screenings auf eine Kolonisation die Infektionsraten senken kann²⁸.

Stufe	Maßnahmen
I – erweiterte Standardhygiene (empfohlen für Nicht-Risikopatienten)	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbringung in Mehrbettzimmern • konsequente Händedesinfektion • gezielte Standard-Flächendesinfektion • Wischdesinfektion patientennaher Gegenstände • Desinfektionsmittel in den Nasszellen • Informationsschilder zur Händehygiene / Wischdesinfektion bei Toilettengang • Patientenbezogene Verwendung von Pflegeutensilien • Patientenbezogene Kittel- und Handschuhpflege bei direktem Patientenkontakt oder Umgang mit infektiösem Material
II – Kontaktisolation (empfohlen für Risikopatienten)	<p>Maßnahmen der Stufe I und zusätzlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • organisatorische Isolation (Bettplatzisolation bzw. Kittelpflege, auch beim Nachbarpatienten) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • räumliche Isolation (Einzelzimmerisolation oder Kohortenisolation)

Tabelle 3: Empfohlene Hygienemaßnahmen nach Risikoprofil des Patienten
(modifiziert nach *Mutters et al., 2013*)

Nach einem positiven VRE-Nachweis gilt die Standardhygiene noch immer als die wirksamste Maßnahme gegen die Verbreitung von VRE²⁸. Hierzu gehört auch die wirksame Desinfektion von Gebrauchsgegenständen wie Thermometern, Stethoskopen, Tablettts oder auch Betten²² – im besten Fall sollte ein patientenbezogener Einsatz von Geräten wie Blutdruckmanschetten oder Stethoskopen durchgeführt werden²⁸. Diese Hygienemaßnahmen besitzen eine besondere Wichtigkeit bei verstärkt ausscheidenden beziehungsweise stuhlinkontinenten Patienten mit Enterostoma oder Diarrhoen⁴¹.

Für Patienten, die nicht in die Gruppe der Risikopatienten fallen, reicht die Einhaltung der Standardhygiene aus um eine weitere Verbreitung des Keims zu minimieren. In Risikobereichen wie neonatologischen, hämatologisch-onkologischen oder

Lebertransplantationseinheiten wird jedoch häufig eine räumliche Isolation betroffener Patienten durchgeführt. Diese Patienten bergen nicht nur das Risiko einer Verbreitung der Keime in der Umgebung und somit auf weitere gefährdete Patienten, sondern besitzen möglicherweise selbst ein stark erhöhtes Risiko, eine aktive Infektion durch VRE zu entwickeln ²⁸.

1.5 Fragestellung der Arbeit

In der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf werden Patienten mit Erkrankungen des blutbildenden Systems behandelt. Diese Behandlungen, wie auch die Erkrankungen, sind in der Regel mit einer Immunsuppression verbunden, woraus sich ein erhöhtes Infektionsrisiko, auch für eine Infektion mit VRE ergibt. Zur Gewährleistung der Infektionskontrolle erfolgt in unserer Klinik im Rahmen der Routinediagnostik ein Aufnahmescreening auf Vancomycin-resistente Enterokokken. Dieses systematische Screening wird bereits seit dem Jahr 2006 gemäß internem Hygieneplan der Klinik durchgeführt.

In den zurückliegenden Jahren erschienen mehrere Publikationen zu retrospektiven Studien aus unter anderem den USA und Südkorea, die zeigen, dass Infektionen mit VRE Einfluss auf den Klinikaufenthalt und das *Outcome* hämatologisch-onkologischer Patienten nehmen können. VRE-Bakteriämien führten zu erhöhten Krankenhauskosten ²⁹. Bei vielen kolonisierten Patienten wurden im Verlauf wiederholt VRE-Bakteriämien diagnostiziert und behandelt ^{43,44}. Ebenso wurde beschrieben, dass VRE-Infektionen mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität bei immunsupprimierten Patienten verbunden seien ^{28,45,46}.

Ulu-Kilic et al. berichteten von längeren Krankenhausaufenthalten und erhöhten Krankenhauskosten durch VRE-Kolonisationen. Diese Arbeitsgruppe fand eine Infektionsrate durch VRE von 1,8% in der von ihnen untersuchten Patientengruppe, die ausschließlich Kolonisationen durch VanA-positive *E. faecium*-Stämme aufwies. Des Weiteren wurde von diesen Autoren beschrieben, dass die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts bis zur Detektion einer Kolonisation durch VRE bei 15 Tagen läge und die Aufenthaltsdauern signifikant länger seien als bei nicht-kolonisierten Patienten. Als Risikofaktoren für eine VRE-Kolonisation wurden auch hier die Dauer der Krankenhausaufenthalte, Immunsuppression, Verlegungen aus anderen Stationen, intraabdominelle Operationen und maligne Grunderkrankungen

definiert. Neben einer bösartigen Grunderkrankung würden auch Nierenerkrankungen zu einer erhöhten Prävalenz von VRE-Kolonisationen führen ⁴⁷.

Jung et al. benannten die asymptomatische VRE-Trägerschaft als den direkten Vorboten einer VRE-Infektion. Diejenigen Patienten, die von ihnen als VRE-Träger identifiziert wurden, waren zu einem Großteil chronisch und schwer krank, waren aus anderen stationären Versorgungen ins Krankenhaus verlegt worden und waren ebenfalls häufig an einer malignen Grunderkrankung erkrankt. Die VRE-Kolonisation wurde in dieser Studie als Faktor benannt, der zu einer direkten Steigerung der Kosten intensivmedizinischer Versorgung führte ⁴⁸.

Laut Cheah et al. wurde die Wahrscheinlichkeit, eine VRE-Bakteriämie zu überleben, signifikant durch die Komorbiditäten der Patienten beeinflusst, wie beispielsweise einen vorangegangenen intensivstationären Aufenthalt ⁴⁹.

Ford et al. beschrieben die VRE-Kolonisation als ein „endemisches Problem“ vieler hämatopoietischer Stammzelltransplantationseinheiten. In der von diesen Autoren beschriebenen Population entwickelten 3% eine VRE-Bakteriämie, die häufiger bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom als mit Multiplem Myelom beobachtet wurde. Auch in dieser Studie wurde eine deutlich längere Dauer der Krankenhausaufenthalte im Falle einer VRE-Kolonisation beschrieben. Als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer VRE-Septikämie beschrieben diese Autoren die gastrointestinale Kolonisation mit VRE. Das Risiko für eine VRE-Kolonisation sei deutlich erhöht bei neutropenen Patienten ⁵⁰.

Eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation bei VRE-kolonisierten Patienten wurde von Vydra et al. beobachtet ⁴⁵.

Brodrick et al. beschrieben ein erhöhtes Auftreten von Harnwegsinfektionen durch VRE. Ebenso berichteten sie von respiratorischen sowie Weichteilinfektionen ⁵¹. Als Risikofaktoren für VRE-Bakteriurien wurden von Heintz et al. eine Niereninsuffizienz, Diabetes und eine bestehende Immunsuppression genannt ⁵².

In der Arbeitsgruppe um Khair wurde herausgefunden, dass eine Bakteriurie durch VRE das Auftreten einer Bakteriämie begünstigte ⁵³. Dies wurde auch in weiteren Studien anderer Autoren bestätigt ⁵².

Neben einem manifesten Harnwegsinfektion wurden auch asymptomatische Bakteriurien durch VRE wiederholt beschrieben ⁵⁴. Patienten mit malignen Grunderkrankungen zeigten in dieser Untersuchung jedoch signifikant häufiger symptomatische Harnwegsinfektionen.

Entsprechende Daten über Erfahrungen aus Deutschland liegen nur in sehr beschränktem Ausmaß vor⁵⁵. Beobachtungen der VRE-Kolonisationen in unserer Klinik wiesen in der Vergangenheit nicht auf eine hohe Morbidität, Mortalität oder hohe Infektionsrate hin, weshalb diese Arbeit erstellt wurde.

1.6 Ziele der Arbeit

Durch diese Arbeit sollen zum einen mögliche Einflussfaktoren auf die Risiken für eine VRE-Kolonisation detektiert werden und zum anderen die hieraus resultierenden Risiken für die Patienten besser abschätzbar werden.

Die geplante Studie soll zur Prüfung der Morbidität und Mortalität bei VRE-kolonisierten Patienten durchgeführt werden. Hierbei sollen anhand von Daten, die sich über mehrere Jahre erstrecken, Einflüsse auf das *Outcome* der Patienten unserer Klinik ermittelt werden.

Neben einer deskriptiven statistischen Beschreibung der VRE-positiven Studien-Gruppe sollen folgende Fragen im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden:

- Besteht ein Unterschied hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Diagnoseverteilung bei unseren hämatologischen / onkologischen Patienten mit und ohne VRE?
- Gibt es eine Häufung VRE-kolonisierter Patienten bei bestimmten hämatologischen / onkologischen Neoplasien?
- Unterscheiden sich die Dauern der Krankenhausaufenthalte, in denen VRE nachgewiesen wird von durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltsdauern aller Patienten der Hämatookologie?
- Wie häufig treten Infektionen durch VRE in unserer Klinik auf und welche Patientengruppen sind besonders gefährdet?
- Wirkt sich eine VRE-Kolonisation auf die Durchführbarkeit und den Erfolg der Therapie der hämatologischen Grunderkrankung aus?
- Weist die Gruppe der VRE-positiven Patienten im ersten Jahr nach Detektion eine höhere Mortalität auf als die der Patienten ohne VRE-Nachweis?

Hypothese: Eine Kolonisation mit VRE hat unter Umsetzung der Standardhygiene keinen signifikanten Einfluss auf die Morbidität und Mortalität immunsupprimierter Patienten unserer Klinik.

2 Material und Methoden

2.1 Studienplanung

Die Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie gehört zu den internistisch-medizinischen Kliniken des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD). Die Klinik umfasst drei Normalstationen sowie eine Stammzelltransplantationseinheit mit insgesamt 67 Betten. In der Klinik werden vor allem Patienten mit Erkrankungen des blutbildenden Systems behandelt, solide Tumoren machen nur einen geringen Anteil des Patientenkollektivs aus.

Die in dieser Studie beschriebene Population umfasst jene Patienten, die im Rahmen des routinemäßig durchgeführten Aufnahmescreenings oder bei folgenden Abstrichserien als VRE-kolonisiert oder -infiziert detektiert wurden.

Vor Aufnahme der Datenerhebung wurde ein Ethikantrag an die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gestellt.

Gegen die retrospektive Analyse der Patientendaten bestanden seitens der Ethikkommission keine Einwände (Studiennummer: 4712).

Im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns wurden sowohl elektronisch gespeicherte als auch in Papierform vorliegende Daten der untersuchten Patientengruppen ausgewertet. Im Falle des unbekanntem Verbleibs der Patienten wurden Einwohnermeldeämter postalisch angeschrieben, um auf diesem Weg Informationen über den Verbleib der Patienten zu erhalten und Lücken in der Dokumentation zu schließen. Da es sich um eine rein retrospektive Analyse von Patientendaten handelte und ein wesentlicher Teil der Patienten zu Studienbeginn bereits verstorben war, konnte zum Studienzeitpunkt keine Einverständniserklärung der Patienten eingeholt werden.

Allen Patienten, deren Daten im Rahmen der Studie dokumentiert wurden, wurde ein Pseudonym in Form einer fortlaufenden Nummer (p0001, p0002, p0003 etc.) zugeteilt. Hierdurch wurde gewährleistet, dass während und nach der Arbeit der Schutz der persönlichen Daten der Studienpatienten gewährleistet war. Die Kennzeichnung der VRE-positiv getesteten Patienten erfolgte durch den Zusatz eines „p“ vor die fortlaufende Nummer. Die erhobenen Daten des Patientenkollektivs wurden ausschließlich in pseudonymisierter Form gespeichert.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die durchgeführte Studie wurden Patienten der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie aufgenommen, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2013 mindestens einmalig einen positiven VRE-Nachweis hatten. Zusätzlich musste das zum mikrobiologischen Nachweis gehörige Resistogramm vorliegen.

Aus der diese Kriterien erfüllenden Patientengruppe wurden anschließend diejenigen für die Studie berücksichtigt, bei denen eine der folgenden hämatologisch-onkologischen Diagnosen bestand:

- akute myeloische Leukämien (AML)
- myelodysplastische Syndrome (MDS)
- Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), separat die Subgruppe der
- multiplen Myelome (MM)
- Morbus Hodgkin (HL)
- myeloproliferative Neoplasien (MPN)
- akute lymphatische Leukämien (ALL)
- aplastische Anämie (aplast. Anämie)
- Lungentumoren (Lungen-Ca) sowie
- Hoden- / Keimzelltumoren (Hoden-Ca).

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht berücksichtigt wurden Patienten, deren Hauptdiagnosen nicht den oben festgelegten Diagnosegruppen angehörten.

Auch Patienten, die lediglich ambulant betreut wurden, wurden in der Studie nicht berücksichtigt.

Ebenso wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, die zwar einen positiven VRE-Nachweis hatten, für den jedoch kein Resistogramm vorlag.

2.1.3 Vergleiche mit einem Kontrollkollektiv

Für Vergleiche mit hämatologisch-onkologischen Patienten, die keine VRE-Kolonisation oder –Infektion aufwiesen, wurden Daten der Patienten der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie genutzt, bei denen zu keiner Zeit

ein VRE-Nachweis erfolgt war. Aus dieser Gruppe wurden einzelne Patienten für direkte Vergleiche im Rahmen einer *Matched-pair*-Analyse herangezogen. Die Kennzeichnung und Pseudonymisierung dieser Patienten wurde ebenfalls durch eine fortlaufende Nummer sowie den Buchstaben m gekennzeichnet (m001, m002, m003 etc.) und die erhobenen Daten ebenfalls nur in dieser Form gespeichert.

2.1.4 Erfassung der Anzahl durchgeführter Screeninguntersuchungen

Für die Auswertung der absoluten Zahlen der durchgeführten VRE-Screenings der Klinik wurden Daten betreffender Jahre aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Düsseldorf eingesehen und ausgewertet. Ebenso wurden aus diesen Daten die genaue Anzahl der durch VRE ausgelösten Infektionen in der ausgewählten Patientengruppe zwischen 2009 und 2013 ermittelt.

2.2 Studienpopulation

2.2.1 VRE-Patientengruppe

Im von der Studie umfassten Zeitraum zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.12.2014 erfolgte insgesamt bei 275 Patienten mindestens ein positiver VRE-Nachweis.

Patienten, die einen positiven Nachweis von VRE im Analabstrich oder in anderen Abstrichserien hatten, werden im Folgenden als VRE-Patienten bezeichnet.

Als VRE-positiv galt ein Patient dann, wenn im Rahmen des Eingangsscreenings oder in einer anderen Abstrichserie während eines stationären Aufenthalts mindestens einmalig VRE nachgewiesen werden konnten.

Patienten, für die dies zutraf, wurden den festgelegten Diagnosegruppen zugeteilt.

Es konnten zunächst 224 Patienten ermittelt werden, die die Einschlusskriterien für die geplante Studie erfüllten. Aufgrund lückenhafter klinischer Dokumentation eines Patienten schied dieser aus der Studie aus, sodass insgesamt n=223 VRE-Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

2.2.2 Erhobene Daten der VRE-Patientengruppe und Datenverwaltung

Zur Organisation und Dokumentation der erhobenen Patientendaten wurde Microsoft Office © Excel genutzt. Es wurde zunächst eine Tabelle erstellt, in der alle Patienten der Klinik aufgeführt wurden, die im von der Studie umfassten Zeitraum einen positiven VRE-Nachweis hatten. Nach Festlegung auf die VRE-Patientengruppe mit n=223 Patienten wurden die im Folgenden tabellarisch dargestellten zu erhebenden Patientendaten pseudonymisiert erfasst und gespeichert (siehe *Tabelle 4*).

Nach Dokumentation der Patientendaten wurden folgende Werte errechnet:

- Patientenalter zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises
- Dauer des Krankenhausaufenthalts zum Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises (in Tagen)
- Zeitraum zwischen Erstdiagnose der Grunderkrankung und Sterbedatum oder letztem Patientenkontakt (in Tagen, bis maximal 31.12.2014)
- Liegedauer im UKD (in Tagen) bis zum VRE-Nachweis
- Zeitraum zwischen VRE-Nachweis und Todesdatum oder letztem Patientenkontakt (in Tagen, bis maximal 31.12.2014)

Das Einholen einer Auskunft über den Patientenverbleib beim Einwohnermeldeamt war für Patienten nötig, die nicht sicher bis zum 31.12.2014 beobachtbar waren und für die kein Sterbedatum in patientenbezogenen Akten und innerhalb des klinik-eigenen Dokumentationssystems hinterlegt war.

Patientenbezogene Daten:
<ul style="list-style-type: none"> • Geburtsdatum • Geschlecht
Krankheitsspezifische Daten:
<ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische / onkologische Diagnose • Erstdiagnosedatum der hämatologischen / onkologischen Grunderkrankung • Anzahl applizierter Chemotherapieblöcke • autologe und allogene Stammzelltransplantationen • Anzahl der Krankenhausaufenthalte im UKD mit Aufnahme- / Behandlungsgrund, Aufnahme- sowie Entlassdatum • Todesdatum oder Dokumentation des Überlebensstatus zum letznachvollziehbaren Zeitpunkt (bis max. 31.12.14) • Todesursache
VRE-bezogene Daten:
<ul style="list-style-type: none"> • Datum des VRE-Erstnachweises • Erregertyp (E. faecium, E. faecalis) • Nachweismaterial / Abstrichort des Erstnachweises • Resistogrammdokumentation für die Antibiotika Teicoplanin, Linezolid, Tigecyclin • Remissionsstand der Grunderkrankung vor VRE-Nachweis • Datum einer potentiellen VRE-Infektion • Nachweismaterial im Falle einer VRE-Infektion
Laborchemische Daten:
<ul style="list-style-type: none"> • Höhe des C-reaktiven Protein (CRP) (mg/l) zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises • Höhe der Leukozytenzahl (x1000/µl) zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises

Tabelle 4: Erhobene Daten der VRE-Patientengruppe

2.2.3 Auswahl einer Kontrollgruppe

Zum Vergleich der VRE-Patientengruppe wurde eine Kontrollgruppe ausgewählt. Diese bestand aus Patienten der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, die unter denselben Diagnosen wie die VRE-Patienten in den Jahren 2009 bis 2013 behandelt wurden und niemals einen positiven VRE-Nachweis im UKD hatten. Für diese Kontrollgruppe wurden die Datenerhebung, Auswertung und Pseudonymisierung identisch zur Studiengruppe durchgeführt (siehe *Tabelle 5*).

Patientenbezogene Daten:

- Geburtsdatum
- Geschlecht

Krankheitsspezifische Daten:

- Hämatologische / onkologische Diagnose
- Jahr der Behandlung
- Anzahl der Krankenhausaufenthalte, Aufnahme- und Entlassdatum
- mögliche autologe und allogene Transplantationen

Tabelle 5: Aus der Kontrollgruppe erhobene Daten

Aus diesen Daten wurden folgende zusätzlich errechnet:

- Alter im bestimmten Behandlungsjahr
- absolute Dauer der Krankenhausaufenthalte (in Tagen).

2.2.4 Untersuchung einer Subgruppe von Patienten mittels Patientenmatching

Anhand einer Patientensubgruppe wurde gesondert ermittelt, ob die Primärtherapie der hämatologischen Erkrankung trotz VRE-Kolonisation abgeschlossen werden konnte. Für diese Fragestellung wurden die VRE-positiven Patienten mit AML aufgrund ihrer guten und lückenlosen klinischen Dokumentation ausgewählt. Des Weiteren wurden Patienten mit einer AML auf ihre 1-Jahres-Überlebensraten untersucht.

Für diese Untersuchungen wurde jedem an AML erkrankten Patienten mit positivem VRE-Nachweis ein *Match*patient aus der Kontrollgruppe ohne positiven VRE-Nachweis zugeteilt, der mit diesem in Alter, Geschlecht, Diagnose und Behandlungsjahr übereinstimmte. Jeder dieser *Match*patienten hatte mindestens einen negativen VRE-Abstrich während eines Aufenthalts im UKD gehabt.

Aus dieser *Matching*gruppe wurden folgende Daten gesondert erhoben:

- Erstdiagnosedatum der hämatologischen / onkologischen Grunderkrankung
- Todesdatum beziehungsweise Dokumentation des Überlebensstatus zum zuletzt nachvollziehbaren Patientenaufenthalt im UKD (bis maximal 31.12.2014)
- Anzahl applizierter Chemotherapieblöcke
- Remissionsstatus

Hieraus wurde die Überlebenszeit nach Erstdiagnose bzw. die Länge des Beobachtungszeitraums ab Erstdiagnosedatum ermittelt.

Eine Primärtherapie wurde als erfolgreich abgeschlossen gewertet, wenn nach drei Konsolidierungs-Chemotherapien oder allogener Stammzelltransplantation eine komplette Remission der AML erreicht wurde. Patienten, die die Therapie abbrachen oder bei denen die Therapie nicht fortgeführt werden konnte, sowie Patienten, die auf die Therapie nicht ansprachen, wurden zur Gruppe der Patienten gezählt, die keine erfolgreich abgeschlossene Primärtherapie erhalten hatten.

2.3 Datenauswertung und Statistik

Die Datenauswertung wurde mit Hilfe von Microsoft Excel © für Windows ausgeführt. Die Anfertigung von Abbildungen, Tabellen und Diagrammen wurde mit Microsoft Word © für Windows und Microsoft Excel © für Windows durchgeführt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics © Version 22 durchgeführt.

Bei binominal verteilten Daten wurden p-Werte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests errechnet, für Berechnungen bei diskreten, kontinuierlichen Daten wurde der t-Test verwendet.

Im Falle der Fragestellung nach der Nachbeobachtungszeit wurde ein Kaplan-Meier-Schätzer als nicht-parametrische Schätzung der Überlebensfunktion aufgestellt. Sämtliche Tests waren zweiseitig und p-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Patientengruppe

Die retrospektive Analyse umfasste die Jahre 2009 bis 2013. Alle VRE-positiv getesteten Patienten, die in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie behandelt wurden und an einer der vorher definierten Grunderkrankungen litten, wurden in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden n=223 Patienten mit positivem VRE-Nachweis berücksichtigt (siehe *Tabelle 6*). Die festgestellte Zahl der Patienten, die keinen positiven VRE-Nachweis hatten, betrug n=1489 Patienten.

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013
Stationäre Aufnahmen	n.a.	1374	1399	1202	1152
Screeninguntersuchungen auf VRE (Anteil an Aufnahmen, in %)	n.a.	208 (15,14%)	495 (35,38%)	461 (38,35%)	434 (37,67%)
Fallzahlen (Studien- +Kontrollgruppe)	410	320	348	339	295
VRE-Erstnachweise (Studiengruppe)	42	33	36	61	51
Anteil VRE-Patienten der Studiengruppe an Fallzahlen	10,24%	10,31%	10,34%	17,99%	17,29%

Tabelle 6: Stationäre Aufnahmen, Fallzahlen und durchgeführte Screenings auf VRE der Jahre 2009-2013

In der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie gab es zwischen den Jahren 2010 bis 2013 insgesamt 5127 stationäre Aufnahmen. In diesem Zeitraum wurden im Institut für klinische Mikrobiologie und Hygiene (UKD) anhand von Proben der Patienten oben genannter Klinik 1598 Screeninguntersuchungen auf VRE durchgeführt (entsprechend einem Anteil von 15,14-38,35% der stationären Aufnahmen der Jahre 2010-2013). Daten aus dem Jahr 2009 standen für diese Auswertung nicht zur Verfügung.

Der Anteil der VRE-Erstnachweise an den Fallzahlen für die Jahre 2009 bis 2011 lag bei 10,24-10,34%. In den Jahren 2012 und 2013 lag der Anteil an VRE-positiv getesteten Patienten zwischen 17,29 und 17,99% (siehe *Tabelle 5*).

3.1.1 Geschlechtsverteilung

Von den 223 berücksichtigten Patienten waren 133 (59,64%) männlich und 90 (40,36%) weiblich. Für die Kontrollgruppe der in der Klinik stationär behandelten Patienten ohne positiven VRE-Nachweis zeigte sich eine Geschlechtsverteilung von 58,50% (871) Männern und 41,50% (618) Frauen. Damit unterschieden sich Patienten mit positivem VRE-Nachweis hinsichtlich der Geschlechtsverteilung nicht signifikant von Patienten ohne positiven VRE-Nachweis ($p=0,746$).

3.1.2 Altersverteilung

Das mediane Alter der untersuchten 223 Patienten lag zum Zeitpunkt des VRE-Erstnachweises bei 60,0 Jahren (Streubreite 18-83 Jahre, Mittelwert $57 \pm 13,88$ Jahre Standardabweichung).

In der Kontrollgruppe der Patienten ohne positiven VRE-Nachweis zeigte sich zum Behandlungszeitpunkt in der Klinik eine ähnliche Altersverteilung: Das mediane Alter für diese Gruppe lag bei 61,0 Jahren (Streubreite 16-91 Jahre, Mittelwert $59,1 \pm 14,7$ Jahre Standardabweichung). Damit unterschieden sich VRE-positiv getestete Patienten nicht signifikant von nicht-positiv getesteten Patienten in Bezug auf die Altersverteilung ($p=0,114$).

Die Verteilung der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe auf Alterskohorten ist in *Abb. 1* genauer dargestellt.

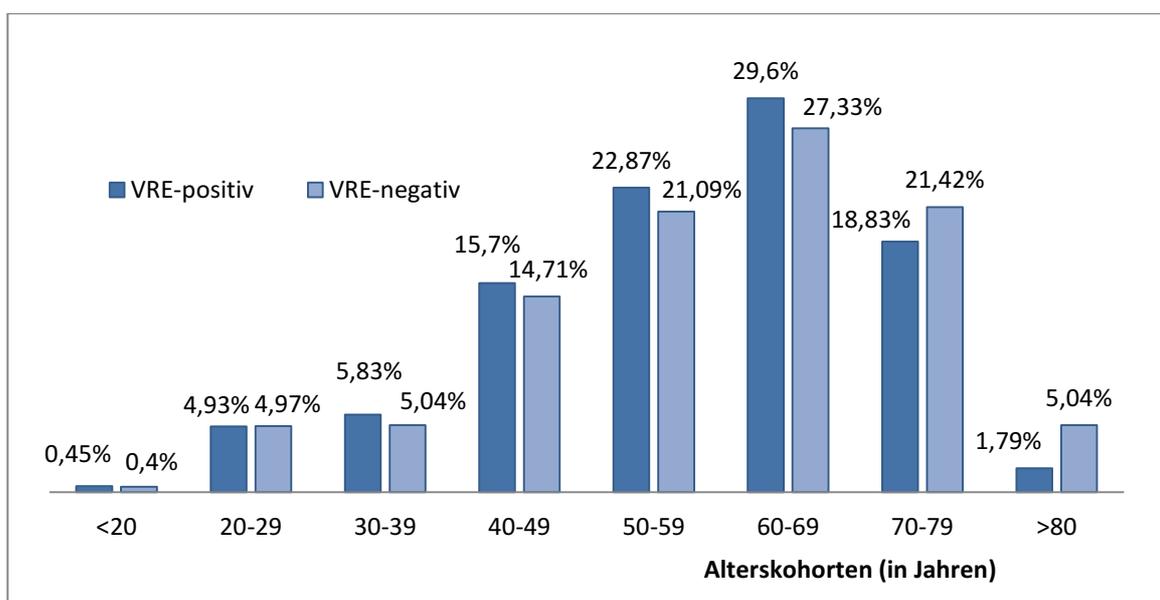


Abb. 1: Altersverteilung der Patienten, aufgeteilt nach VRE-Status

3.1.3 Diagnoseverteilung

Die Diagnosen in der Gruppe der Patienten mit positivem VRE-Nachweis verteilen sich wie folgt: Von 223 Patienten litten 72 Patienten (32,29%) an einer akuten myeloischen Leukämie und 14 Patienten (6,28%) an einem myelodysplastischen Syndrom. Insgesamt 99 Patienten (44,39%) waren an einem Lymphom erkrankt: 53 Patienten hatten ein Non-Hodgkin-Lymphom, acht einen Morbus Hodgkin und 38 Patienten litten an einem Multiplen Myelom (siehe *Abb. 8*). Die Diagnose einer akuten lymphatischen Leukämie wurde bei 14 (6,28%) der Patienten festgestellt. Insgesamt drei Patienten (1,35%) litten an einer myeloproliferativen Neoplasie. Von den 223 Patienten litten drei (1,35%) an einer aplastischen Anämie, neun Patienten (4,04%) an einem Lungentumor und ebenfalls neun (4,04%) an einem Hodentumor (siehe *Abb. 2* und *Tabelle 7*).

Die berücksichtigten Diagnosen verteilten sich innerhalb der Kontrollgruppe wie folgt:

In dieser Gruppe litten 19,34% an einer AML und 7,45% an einem MDS. In der Gruppe der Lymphome hatten 26,33% ein NHL, 3,29% einen Morbus Hodgkin und 18,67% ein MM. 4,37% der Patienten litten an einer ALL. Insgesamt 4,9% der Vergleichsgruppe litten an einer MPN, 2,29% an einer aplastischen Anämie. Von 1498 Patienten hatten 10,54% einen Lungentumor und 2,82% einen Hoden- / Keimzelltumor (Auflistung der Prozentzahlen sowie der absoluten Patientenzahlen pro Jahr siehe *Tabelle 8*).

Zum Vergleich der VRE-Häufigkeit unter den verschiedenen Diagnosegruppen wurden je zwei ähnliche Patientensubgruppen der untersuchten Patientengruppe miteinander verglichen.

Im Vergleich der Patienten mit soliden Tumoren (Lungentumoren und Hoden- / Keimzelltumoren) wurden VRE signifikant häufiger bei Patienten mit Hoden- / Keimzelltumoren detektiert ($p=0,006$).

Der Vergleich der Häufigkeiten von VRE bei akuten Leukämien (AML und ALL) zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p=0,644$).

Insgesamt 38,6% aller VRE-positiv getesteten Patienten litten an einer akuten Leukämie (AML oder ALL).

Auf die weiteren Diagnosegruppen verteilten sich die übrigen 61,4%. Der statistische Vergleich der VRE-Häufigkeit bei Patienten mit akuter Leukämie und der übrigen Patientengruppe zeigte, dass Patienten mit akuter Leukämie hoch signifikant

häufiger einen positiven VRE-Nachweis hatten als Patienten der übrigen Diagnosegruppen ($p < 0,0005$).

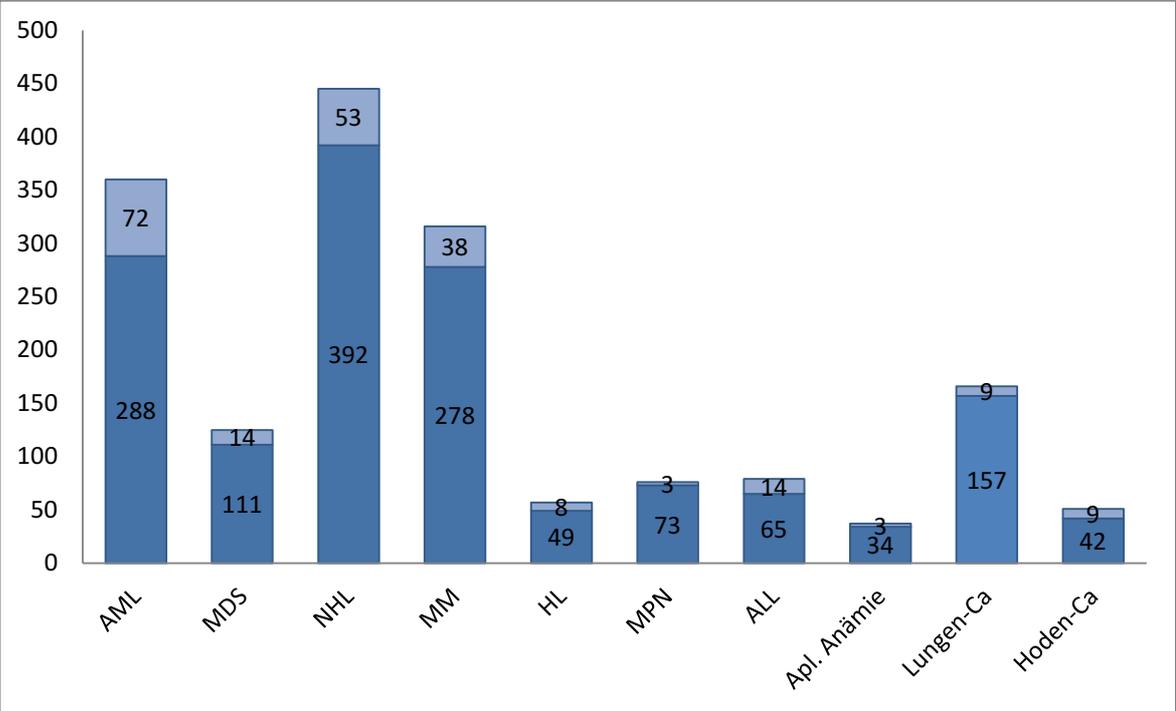


Abb. 2: Verteilung der in den Jahren 2009-2013 in der Klinik behandelten Patienten auf die ausgewählten Diagnosen

(Legende: hellblau: VRE-positive Patienten, dunkelblau: Patienten ohne VRE-Nachweis)

Patienten mit VRE-Nachweis (Angaben in %)						
Diagnose \ Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	gesamt
AML	23,81	30,3	36,11	24,43	35,29	32,29
MDS	11,9	6,06	2,78	1,64	9,8	6,28
NHL	30,95	24,24	25	19,67	21,57	23,77
MM	14,29	9,09	13,89	22,95	19,61	17,04
HL	4,76	9,09	0	3,28	1,96	3,59
MPN	2,38	0	0	3,28	0	1,35
ALL	4,76	6,06	8,33	6,56	5,88	6,28
aplastische Anämie	2,38	3,03	2,78	0	0	1,35
Lungentumor	4,76	6,06	5,56	3,28	1,96	4,04
Hoden/Keimzelltumor	0	6,06	5,56	4,92	3,92	4,04
gesamt (absolut)	42	33	36	61	51	223

Tabelle 7: Häufigkeiten der Diagnosen in den Jahren 2009-2013 innerhalb der Studiengruppe

Patienten ohne VRE-Nachweis (Angaben in %)						
Diagnose \ Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	gesamt
AML	22,81	14,92	16,67	19,4	22,49	19,34
MDS	6,9	7,8	4,67	9,7	8,84	7,45
NHL	24,14	25,08	27,33	27,99	28,11	26,33
MM	18,3	20,34	19,33	17,54	17,67	18,67
HL	1,86	2,37	5,57	3,73	3,21	3,29
MPN	5,04	5,08	5	4,85	4,42	4,9
ALL	4,51	3,05	5	5,22	4,01	4,37
aplastische Anämie	1,86	3,05	1,67	2,61	2,41	2,28
Lungentumor	12,73	10,17	13,67	7,46	7,23	10,54
Hoden/Keimzelltumor	1,86	8,14	1	1,49	1,61	2,82
gesamt (absolut)	377	295	300	268	249	1489

Tabelle 8: Häufigkeiten der Diagnosen in den Jahren 2009-2013 innerhalb der Kontrollgruppe

3.1.4 Durchgeführte Therapien vor VRE-Nachweis

Die 223 Patienten wurden hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten Chemotherapien vor VRE-Nachweis untersucht. Von 223 Patienten waren 11 Patienten zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises noch nicht zytostatisch aufgrund der malignen Grunderkrankung behandelt worden (4,94%). Eine konventionelle Chemotherapie war bereits bei 158 Patienten (70,85%) durchgeführt worden. Insgesamt 54 Patienten hatten vor VRE-Nachweis bereits eine Stammzelltransplantation erhalten: In 24 Fällen (10,76%) war eine allogene Transplantation durchgeführt worden und in 30 Fällen (13,45%) eine autologe Stammzelltransplantation.

3.1.5 Liegedauer im UKD vor VRE-Nachweis

Die Patienten mit positivem VRE-Nachweis lagen durchschnittlich $65,02 \pm 58,79$ Tage in der Uniklinik, bevor eine VRE-Kolonisation beziehungsweise –Infektion detektiert wurde (Median 54 Tage, Streubreite 0-526 Tage). Bei 20 Patienten wurde VRE bereits nach weniger als 4 Tagen stationärem Aufenthalt im UKD detektiert (8,97%), bei insgesamt 24 Patienten nach weniger als neun Tagen (10,76%).

Die restliche Aufteilung auf kleinere Zeitspannen ist in *Abb. 3* dargestellt.

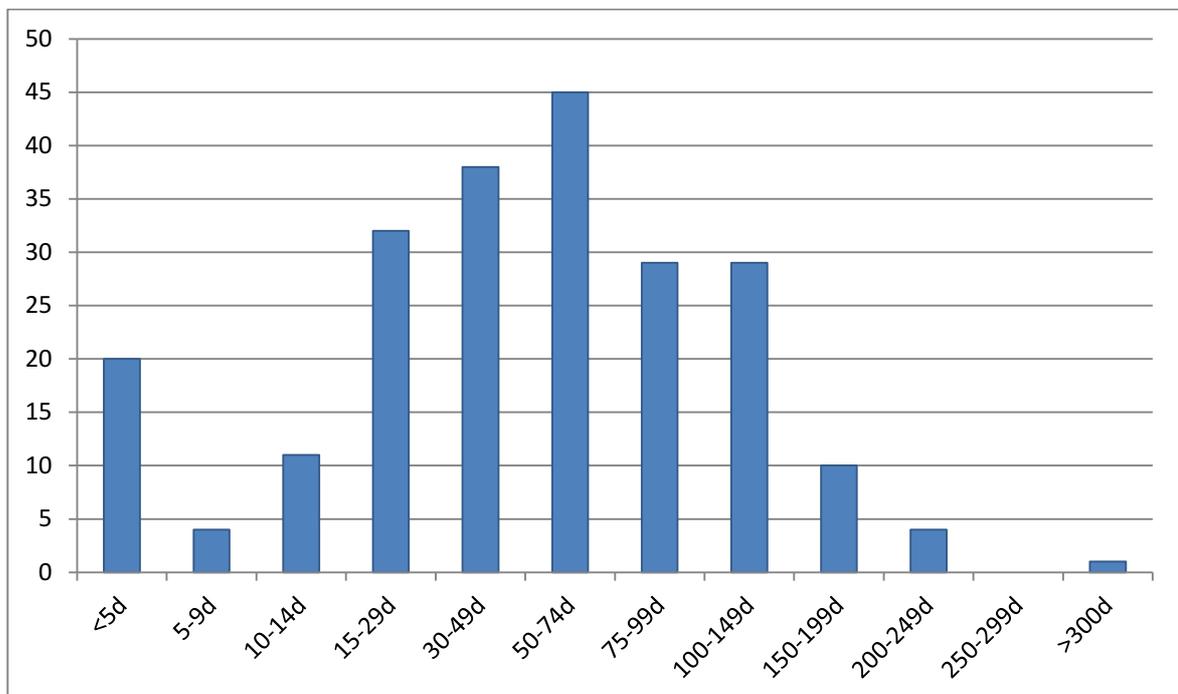


Abb. 3: Dauer der Krankenhausaufenthalte im UKD vor VRE-Nachweis (in Tagen)

3.1.6 Dauer der Krankenhausaufenthalte

Die mittlere Dauer eines Krankenhausaufenthalts zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises betrug $31,90 \pm 26,48$ Tage Standardabweichung (Median 25 Tage, Spannweite 1-194 Tage) und für Patienten ohne positiven VRE-Nachweis im Jahr 2013 durchschnittlich $23,83 \pm 22,17$ Tage Standardabweichung (Median 19 Tage, Spannweite 0-126 Tage). Dies entspricht hoch signifikant längeren Krankenhausaufenthalten zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises im Vergleich mit durchschnittlichen Dauern von Krankenhausaufenthalten aus der Kontrollgruppe ($p < 0,0005$).

3.1.7 Blutbild und Infektionszeichen zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises

Das Blutbild der Patienten wurde im Hinblick auf die Leukozytenzahl zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises untersucht. 42 Patienten (18,83%) befanden sich zum Nachweiszeitpunkt in Neutropenie (Leukozytenwerte $< 1000/\mu\text{l}$). Nicht in Neutropenie befanden sich 177 Patienten (79,37%), von vier Patienten lag zum Nachweiszeitpunkt kein aktuelles Blutbild vor (1,79%).

Von 42 neutropenen Patienten wiesen 40 (95,24%) einen erhöhten CRP-Wert ($\geq 0,5\text{mg/dl}$) am Tag des positiven VRE-Nachweises auf. Nur zwei (4,76%) der neutropenen Patienten hatten einen nicht erhöhten CRP-Wert ($< 0,5\text{mg/dl}$).

In der Gruppe der nicht-neutropenen Patienten ($n=177$) wiesen 125 einen erhöhten CRP-Wert auf (70,62%), 52 Patienten (29,38%) zeigten ein normwertiges CRP. Patienten in Neutropenie hatten innerhalb der Studiengruppe zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises signifikant häufiger erhöhte Infektionsparameter als Patienten, die nicht neutropen waren ($p=0,001$).

3.1.8 Remissionsstand zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises

Die Patienten mit positivem VRE-Nachweis wurden auf den Remissionsstand ihrer Grunderkrankung zum Nachweiszeitpunkt untersucht (siehe *Abb. 4*). Von 223 Patienten befanden sich 41 (18,39%) in der Primärtherapie ihrer Grunderkrankung, 122 Patienten (54,71%) litten an einer aktiven Grunderkrankung nach der Primärtherapie (entsprechend Rezidiv, refraktäre Erkrankung). In kompletter Remission (CR) nach Primärtherapie befanden sich 59 Patienten (26,46%) zum

Zeitpunkt des VRE-Nachweises. Für einen Patienten konnte kein Remissionsstand eruiert werden (0,45%).

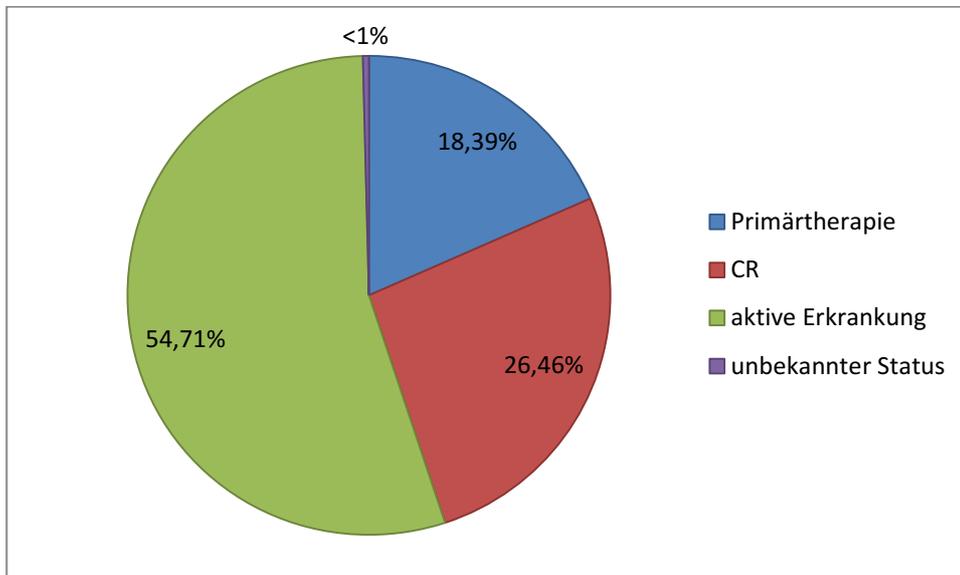


Abb. 4: Remissionsstand der Patientengruppe zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises.

3.1.9 Mortalität nach VRE-Nachweis

Es wurde eruiert, wie viele der VRE-positiv getesteten Patienten in demjenigen Krankenhausaufenthalt verstarben, während dessen die VRE-Kolonisation erstmalig detektiert wurde. Insgesamt 22 Patienten sind während dieses Aufenthalts verstorben (9,87%), 201 Patienten (90,13%) wurden nach VRE-Nachweis wieder aus dem Krankenhaus entlassen.

3.2 Kolonisationen und Infektionen

3.2.1 Nachgewiesene VRE-Stämme und Resistogramme

Von 223 detektierten VRE-Fällen wurde in 100% *E. faecium* nachgewiesen.

Der Großteil der im Erstnachweis detektierten VRE besaß weder gegenüber Teicoplanin noch gegenüber Linezolid eine Resistenz (entsprechend 149 VRE-Isolaten, 66,82%). In 25 dieser Fälle war ebenfalls auf eine Tigecyclinresistenz getestet worden; diese Testung fiel in allen Fällen negativ aus.

Eine Teicoplanin-Resistenz fand sich in 74 Fällen (33,18%); von diesen besaßen vier auch eine Linezolidresistenz (hiervon einer intermediär resistent gegenüber Linezolid), zwei Fälle wiesen eine Tigecyclinresistenz auf. (siehe *Abb.5*).

Für 145 detektierte VRE wurde keine Resistenz gegenüber Tigecyclin bestimmt, da dieses zum Nachweiszeitpunkt noch nicht klinisch verfügbar war.

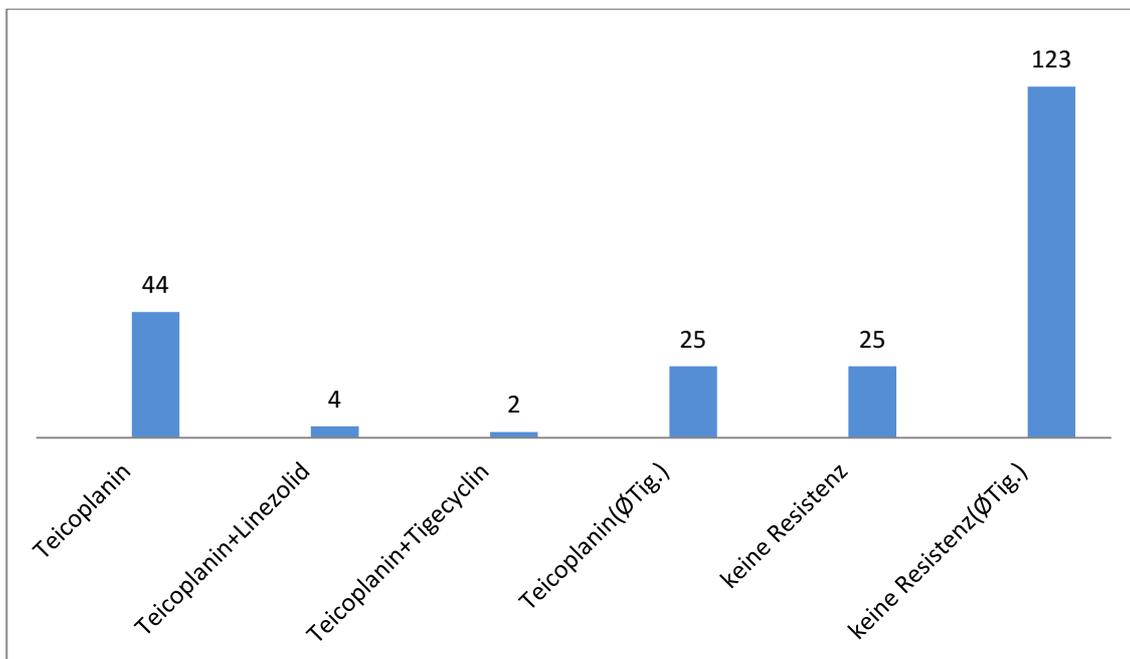


Abb. 5: Resistenzen der detektierten VRE-Stämme (ØTig.= Tigecyclin wurde nicht getestet)

3.2.2 VRE-Erstnachweise

Im Erstnachweis der VRE-Trägerschaft wurden insgesamt 221 Kolonisationen und zwei Infektionen detektiert.

Die Verteilung der Kolonisationen auf die Abstrichorte / Nachweismaterialien „Analabstrich“, „Stuhl“ und „Urin“ wird in *Abb. 6* genauer dargestellt.

In den Fällen der zwei Infektionen fiel ein einzelner Patient erstmals als VRE-positiv auf, nachdem Enterokokken in einer Blutkultur gefunden worden waren. Bei einem weiteren Patienten wurden VRE in einem Wundabstrich aus einer Unterarmphlegmone detektiert.

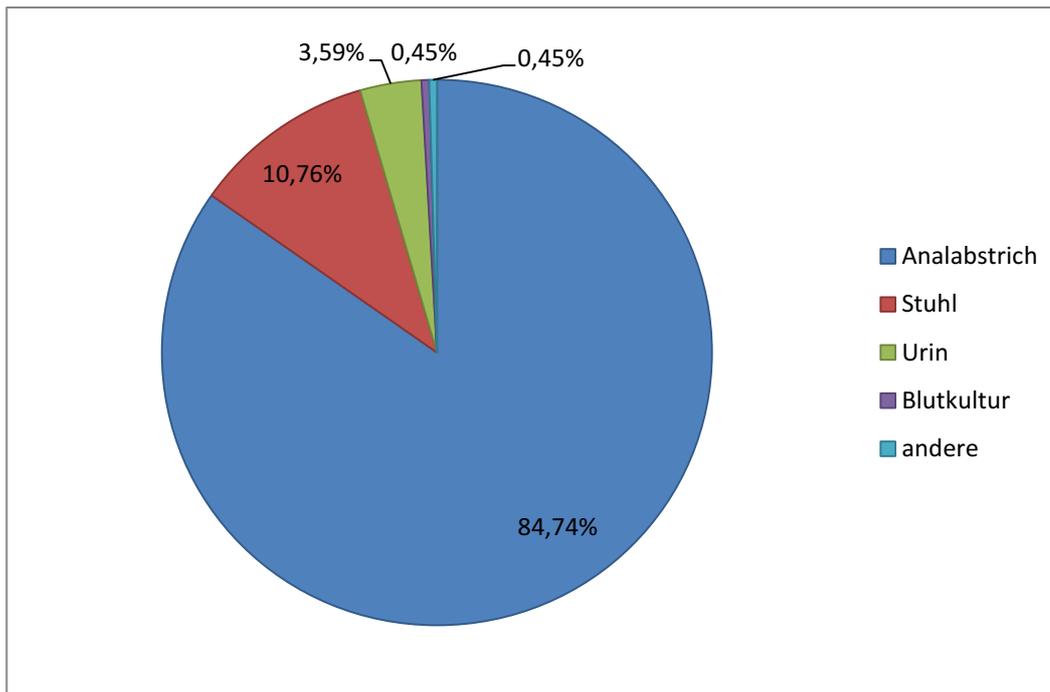


Abb. 6: Abstrichorte / Nachweismaterialien des Erstnachweises von VRE

3.2.3 Rate der VRE-Infektionen

Im Zeitraum zwischen 2009 und 2013 wurden insgesamt sechs durch VRE ausgelöste Infektionen in der Studiengruppe festgestellt. Unter den gefundenen VRE-Infektionen fanden sich fünf Bakteriämien / Septikämien (2,24% aller VRE-Patienten) und eine Wundinfektion (0,45% aller VRE-Patienten).

In der Studiengruppe wurde keine Harnwegsinfektion durch VRE detektiert.

Acht VRE-Erstnachweise aus Urinkulturen (3,59%) wurden nach Zuhilfenahme der Infektionsparameter (CRP, Leukozytenzahl im Blut, laborchemische Untersuchung des Urins, weitere Infektionsherde) als Kolonisationen des Urogenitaltraktes / Kontamination der Urinprobe gewertet (genauere Beschreibung der Parameter siehe *Tabelle 8*).

Patient	CRP	Lc/ μ l Blut	Lc i.U.	U-Status	Begleitinfektion	weitere Angaben
U-ED-1	1,2	700	negativ	o.p.B.	unbekannt	zwei Tage zuvor Start Chemotherapie
U-ED-2	4,0	4200	negativ	o.p.B.	Diarrhoen	gleichzeitiger VRE-Nachweis im Stuhl
U-ED-3	1,0	2000	-	-	klinisch kein Infekt	gleichzeitiger VRE-Nachweis im Stuhl
U-ED-4	14,5	100	negativ	Bakteriurie	interstit. Pneumonie	
U-ED-5	1,0	200	negativ	o.p.B.	ESBL E.coli i.U., Diarrhoe	
U-ED-6	10,5	5500	negativ	o.p.B.	CDAD, Rota-Virus-Infektion	
U-ED-7	0,7	300	negativ	o.p.B.	unbekannt	
U-ED-8	1,1	1400	negativ	Bakteriurie, Hämaturie	kein Infektfokus	ausgeprägte Thrombozytopenie (8000/ μ l) mit Hämaturie

Tabelle 8: Patientendaten bei Erstnachweis aus dem Urin

(Legende: Lc= Leukozyten; i.U.= im Urin; CDAD= Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe)

Zusammenfassend traten in der Studiengruppe in den Jahren 2009-2013 sechs Infektionen auf. Dies entspricht 1,2 Infektionen (0,54%) pro beobachtetem Jahr.

Zum Zeitpunkt der Infektionsnachweise befanden sich vier der infizierten Patienten in Neutropenie (66,67%), ein Patient hatte eine Leukozytose und ein Patient wies normwertige Leukozyten auf (siehe *Tabelle 9* im Anhang, Charakteristika der Patienten mit VRE-Infektion).

3.2.4 Letalität im Falle einer VRE-Infektion

Innerhalb der Studiengruppe konnten in den Jahren 2009 bis 2013 fünf Bakteriämien bzw. Septikämien beobachtet werden, die durch VRE ausgelöst wurden. In vier von fünf Fällen handelte es sich bei den betroffenen Patienten um multimorbide Pati-

enten mit weit fortgeschrittener Grunderkrankung beziehungsweise Patienten in palliativer Therapie.

Diese vier Patienten verstarben alle im Rahmen des Progresses der Grunderkrankung und der VRE-Sepsis. Die Überlebensdauer lag nach Feststellung der VRE-Sepsis bei durchschnittlich $6 \pm 5,39$ Tagen Standardabweichung (Median 4 Tage, Streubreite 1-15 Tage).

Ein Patient entwickelte während der Vorbereitung auf eine autologe Stammzelltransplantation eine VRE-Sepsis. Dieser konnte durch den Einsatz VRE-wirksamer Antibiotika geheilt werden.

Eine Wundinfektion durch VRE wurde vom betroffenen Patienten nach Einleitung einer VRE-wirksamen Antibiotikatherapie überlebt (siehe *Tabelle 9* im Anhang, Charakteristika der Patienten mit VRE-Infektion).

3.3 1-Jahres-Überlebensrate der Studiengruppe

Von $n=223$ Patienten waren 130 (58,30%) auch ein Jahr nach positivem VRE-Nachweis nicht verstorben; dies entspricht einer 1-Jahres-Überlebensrate der Studiengruppe von 58,30%.

88 Patienten (39,46%) verstarben innerhalb des ersten Jahres nach VRE-Nachweis. Lediglich für fünf Patienten (2,24%) aus der Studiengruppe war es ein Jahr nach VRE-Nachweis nicht möglich, ihren Verbleib und damit ihren Überlebensstatus zu bestimmen.

3.4 Matched-pair-Analyse

3.4.1 Einfluss von VRE auf die Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung

Um einen Einfluss von VRE auf die Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung zu untersuchen, wurden VRE-positive Patienten mit AML mit entsprechenden Patienten ohne VRE-Nachweis gepaart. Für diese Fragestellung fanden sich für 71 der 72 VRE-positiv getesteten AML-Patienten entsprechende Partner. Innerhalb dieser Gruppe betrug die Ein-Jahres-Überlebensrate 77,5% im Falle der VRE-positiven Patienten (55 Patienten lebten länger als ein Jahr), im Falle der Patienten ohne VRE-Nachweis 74,6% (53 Patienten lebten länger als ein Jahr). Somit bestand hinsichtlich

der Überlebenszeit kein signifikanter Unterschied ($p=0,839$) zwischen den beiden Patientengruppen (siehe Abb. 7).

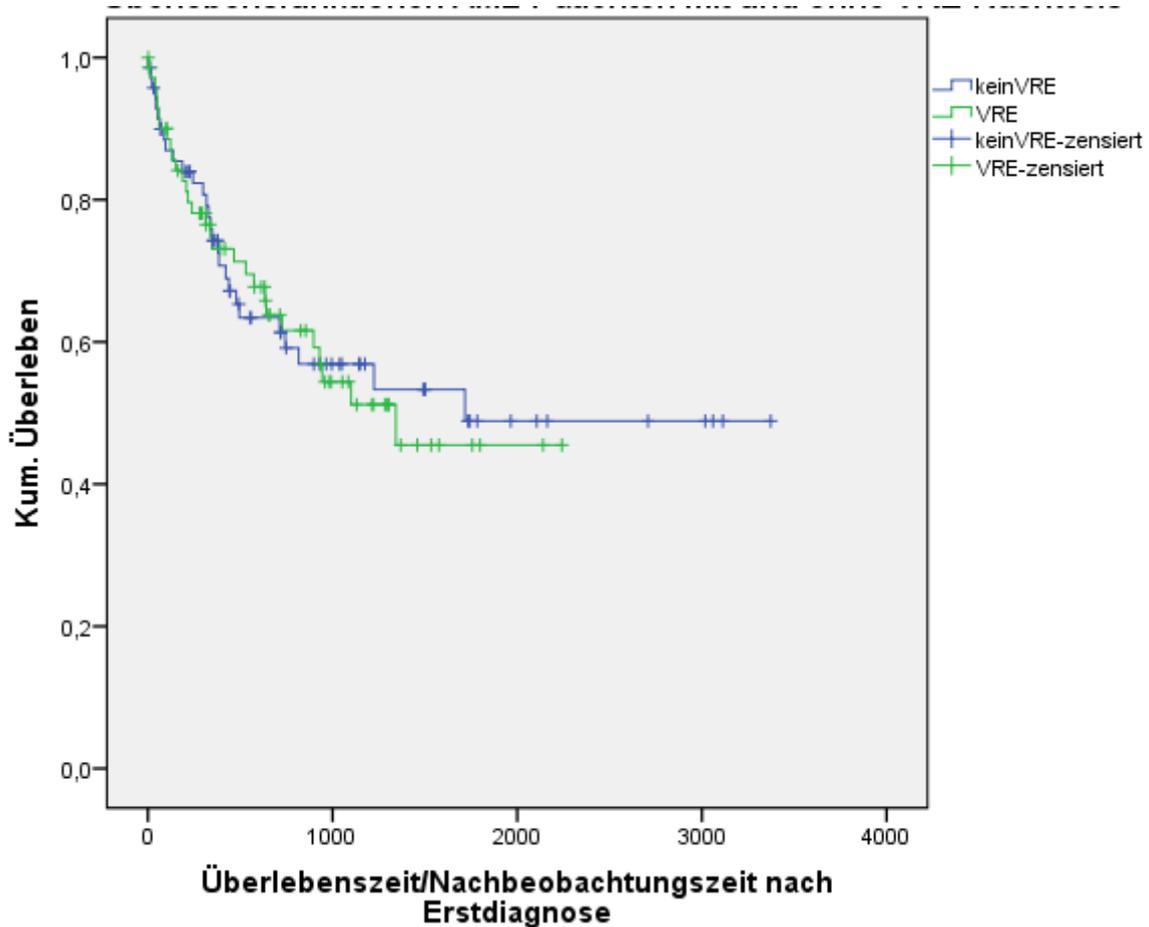


Abb. 7: Kaplan-Meier-Schätzer, Überlebenskurve der Patienten mit AML ($p=0,839$)

3.4.2 Einfluss von VRE auf die Durchführbarkeit der Primärtherapie

Um den Einfluss von VRE auf die Durchführbarkeit der Therapien zu untersuchen, wurden als Subgruppe die VRE-positiven Patienten ausgewählt, die als Grunderkrankung an einer AML litten. Diese wurden zum Vergleich des *Outcomes* in einer *Matched-pair*-Analyse direkt verglichen. Für 64 der 72 VRE-positiven AML-Patienten fand sich ein passendes *Match* ohne positiven VRE-Nachweis. Von diesen 64 Patienten mit VRE-Nachweis konnten 21 Patienten (16,41%) die geplante Therapie nicht erfolgreich beenden. In der Gruppe der Patienten ohne VRE-Nachweis beendeten 27 Patienten (21,09%) die geplante Therapie nicht, was keinen signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen aufzeigte ($p=0,273$, siehe Abb. 8).

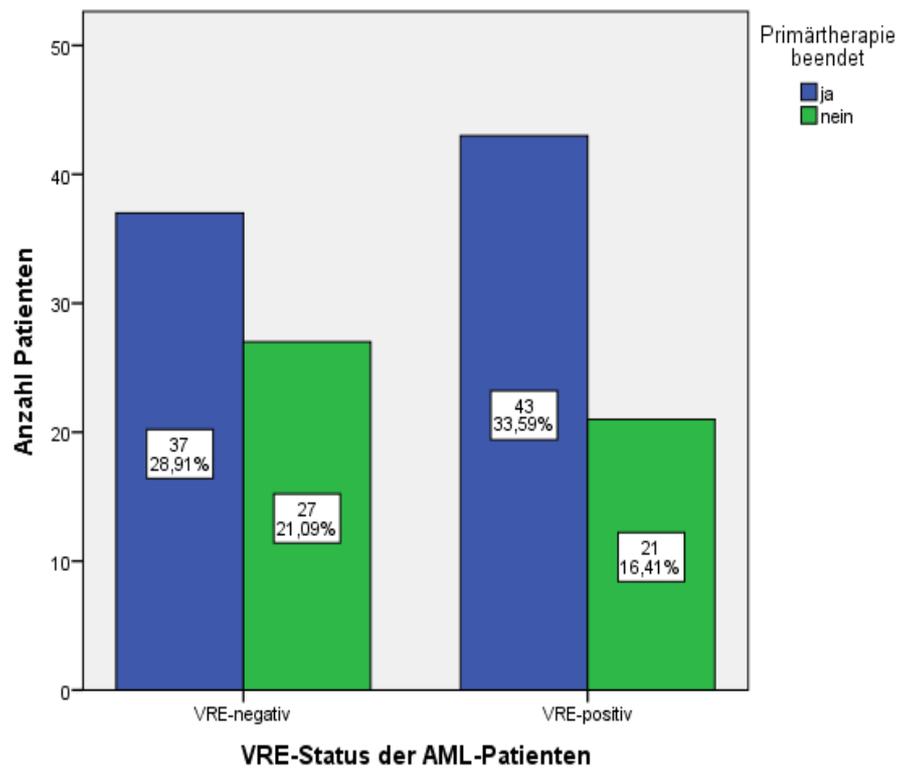


Abb. 8: Vergleich der abgeschlossenen Primärtherapien ($p=0,273$)

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden verschiedene Parameter hämatologischer und onkologischer Patienten mit einer bekannten VRE-Kolonisation, sowie deren Auswirkung auf das *Outcome* der Patienten untersucht. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Studie ausführlich diskutiert.

4.1 Charakteristika der Patientengruppe

Im untersuchten Studienzeitraum zwischen 2009 und 2013 lag die Prävalenz detektierter VRE-Kolonisationen bei 10,24-17,99% bei Patienten der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie. Literaturangaben über die Häufigkeiten von detektierten VRE-Kolonisationen variieren teils stark, wenngleich beschrieben wird, dass hämatologische Patienten ein erhöhtes Risiko für eine VRE-Kolonisation und mögliche folgende VRE-Infektion besitzen⁵⁶.

Jung et al. publizierten eine Untersuchung an VRE-kolonisierten Patienten auf einer Intensivstation mit einer Häufigkeit von 7,2% an kolonisierten Patienten⁴⁸. Mehrere Untersuchungen zu Kolonisationsraten bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen wiesen Raten zwischen 1,5% und 25% auf³³.

In unserer Studie, wie auch der dieser zitierten Arbeitsgruppen, wurden Patienten untersucht, die ein bekanntes erhöhtes Risiko für eine Kolonisation mit VRE haben. Es zeigt sich eine weite Spannweite an Kolonisationsraten für Risikogruppen, von der die in unserer Klinik erhobenen Daten nicht abweichen.

4.1.1 Geschlechtsverteilung

Im Hinblick auf das Geschlecht zeigte sich, dass Männer mit 59,64% die Mehrheit der Patienten mit positivem VRE-Nachweis bildeten. Auch in einer Publikation von Weinstock et al. wird ein Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 56,5% innerhalb der Gruppe untersuchter VRE-positiv getesteter Patienten beschrieben⁵⁷. Es muss jedoch von zufällig erhöhten Ergebnissen ausgegangen werden, da es keine Begründung für die erhöhte Häufigkeit von VRE beim männlichen Geschlecht gab.

In unserer Untersuchung unterschied sich die Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe nicht signifikant von der der Studiengruppe. Dies spricht im Falle der von uns

behandelten Patienten dagegen, dass das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für den Erwerb einer VRE-Kolonisation ist.

Die von uns festgestellte Verteilung des Geschlechts bei hämatologischen Patienten wird unterstützt durch mehrere Publikationen die statuieren, dass hämatologisch-onkologische Erkrankungen häufiger bei Männern als bei Frauen auftreten. Errahhaliet al. berichteten in einer retrospektiven multizentrischen Studie von einem Überwiegen des männlichen Geschlechts von 53% bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien ⁵⁸. In einer französischen Studie wurde eine signifikante Prädominanz des männlichen Geschlechts bei akuten myeloischen Leukämien, MDS (bis auf eine Subgruppe) und MPN beschrieben ⁵⁹. Weitere europäische Studien bestätigen dies auch für weitere Diagnosen wie ALL, MDS, CML und weitere MPN, MM, NHL und HL ^{60,61}. Eine Ursache für diese Verteilung ist nicht bekannt.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse keine von der untersuchten Patientengruppe abweichende Geschlechtsverteilung. Somit ist die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Geschlecht nicht als ein Risikofaktor für eine Kolonisation mit VRE zu werten.

4.1.2 Altersverteilung

In vorangegangenen Studien wurde das Alter wiederholt als ein unabhängiger Risikofaktor für eine VRE-Kolonisation benannt ^{1,62}. Die untersuchten VRE-Patienten unterschieden sich in dieser Studie jedoch nicht signifikant hinsichtlich der Altersverteilung von Patienten der Kontrollgruppe ($p=0,114$).

Aus *Abb. 1* geht hervor, dass nur 25 Patienten mit VRE-Nachweis jünger als 40 Jahre waren. Der Großteil der untersuchten Patienten war älter mit einem Gipfel bei 60-70 Jahren. Dies spiegelt bereits zuvor publizierte durchschnittliche Altersverteilungen hämatologisch-onkologischer Patienten mit einem Anstieg der Häufigkeit betreffender Erkrankungen ab dem 50.-60. Lebensjahr wider ^{59,63}.

Da sich in unserer Studie Patienten mit VRE-Nachweis hinsichtlich der Altersverteilung nicht signifikant von Patienten ohne VRE-Nachweis unterscheiden, werten wir die Altersverteilung innerhalb der VRE-Patientengruppe lediglich als repräsentativ für die von uns behandelten Patienten.

4.1.3 Diagnoseverteilung

Hinsichtlich der Diagnoseverteilung fiel auf, dass Patienten mit AML, ALL oder Hoden- / Keimzelltumoren häufiger VRE-positiv getestet wurden (siehe Abb. 8): Für diese Diagnosen ergaben sich 20% VRE-Positivität für die AML, 17,72% für die ALL und 17,65% für Hoden- / Keimzelltumoren. Für die restlichen Diagnosen lagen die VRE-Prävalenzen zwischen 3,95% und 14,04%.

Um die statistische Signifikanz dieser Verteilungen zu bestätigen, wurden verschiedene Diagnosegruppen hinsichtlich ihrer VRE-Häufigkeit miteinander verglichen. Hier ergab sich für die Gruppe der akuten Leukämien (zusammengefasst) eine hoch signifikant häufigere VRE-Häufigkeit im Vergleich zu allen anderen VRE-Patienten ($p < 0,0005$); auch der Vergleich der VRE-Häufigkeiten bei Patienten mit Hoden- und Lungentumoren zeigte eine signifikant erhöhte Rate an VRE-Nachweisen bei Hodentumorpatienten ($p = 0,006$).

In einer von Matar et al. publizierten Studie wurde bereits beschrieben, dass Patienten mit akuter myeloischer Leukämie im Vergleich zu Lymphompatienten ein erhöhtes Risiko besitzen, von VRE kolonisiert zu werden⁶⁴. Auch in weiteren Studien wurde dargestellt, dass Patienten mit AML ein erhöhtes Risiko für eine Kolonisation mit VRE aufweisen⁵⁷. VRE-Kolonisationen wurden von Ford et al. signifikant häufiger bei Patienten mit ALL detektiert. In der von diesen Autoren untersuchten Population an Patienten mit akuter Leukämie zeigte sich insgesamt ein mit der von uns beschriebenen Kolonisationshäufigkeit vergleichbarer Anteil von 38%⁶⁵.

Kolonisationsraten mit VRE von 25% bei Kindern mit ALL wurden von Nateghian et al. beschrieben⁶⁶.

Ein möglicher Ansatz zur Erklärung dieser Häufung ist die Tatsache, dass vor allem Patienten mit akuten Leukämien häufige und langwierige Krankenhausaufenthalte durchleben, sie auch im Vergleich mit anderen hämatologischen Patienten langfristig immunsupprimiert sind und mit den für ihre Erkrankungen verfügbaren Therapieregimen häufig hochdosierte Chemotherapien erhalten. Alle diese Faktoren sind bereits mehrfach als Risikofaktoren für den Erwerb einer VRE-Trägerschaft beschrieben worden^{1,29,57,67}.

Bezüglich der Häufigkeit von VRE-Kolonisationen bei Hoden- / Keimzelltumorpatienten gibt es bisher keine publizierten Daten, sodass es sich bei dieser Arbeit um die erste dieser Art handelt. In einem Review von Matar et al. wurde lediglich be-

schrieben, dass Patienten mit soliden Tumoren seltener VRE-kolonisiert und – infiziert sind als Patienten mit hämatologischen Neoplasien ⁴³.

Die Häufung von VRE bei Hoden- / Keimzelltumorpatienten innerhalb unserer Studie ist nicht verwunderlich. Bei den in unserer Klinik behandelten Patienten mit Hoden- bzw. Keimzelltumoren handelt es sich um eine Patientengruppe, die bereits multipel vorthera­piert wurde und rezidivierend am zugrundeliegenden Tumor erkrankt ist. Im Falle einer derart fortgeschrittenen Grunderkrankung stellt unsere Klinik in Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik des UKD ein auf die Therapie metastasierter und rezidivierter Hoden- / Keimzelltumoren spezialisiertes Zentrum dar. In einem weiteren Therapieversuch wird bei diesen Patienten in unserer Klinik eine dreimalige autologe Stammzelltransplantation in kurativer Intention durchgeführt.

Für diese spezielle Patientengruppe ergeben sich vorbeschriebene Risikofaktoren für den VRE-Erwerb wie häufige und langwierige Krankenhausaufenthalte, vielfache Vortherapien und Verlegungen auf andere Stationen sowie die Stammzelltransplantation ^{1,67,68}.

Die hier gefundenen Ergebnisse bestätigen also die o.g. bereits bekannten Risikofaktoren für den Erwerb einer VRE-Kolonisation und weisen zusätzlich auf, dass Patienten mit akuten Leukämien und rezidivierten Hoden- / Keimzelltumoren ein erhöhtes Risiko für einen VRE-Erwerb besitzen.

4.1.4 Durchgeführte Therapien vor VRE-Nachweis

Im Hinblick auf die bereits durchgeführten Therapien vor VRE-Nachweis zeigte sich, dass der überwiegende Teil der Patienten (>95% der Patienten) zum Zeitpunkt des positiven Nachweises bereits zytostatisch behandelt worden war. Von diesen hatten 24,21% eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation erhalten. Die von uns beschriebenen Ergebnisse bestätigen bereits publizierte Daten, die eine autologe und allogene Stammzelltransplantation sowie die mit dieser Therapie verbundene Immunsuppression als Risikofaktor für den Erwerb einer VRE-Trägerschaft beschreiben ^{68,69}.

Auch der bereits bekannte Risikofaktor Chemotherapie wird durch unsere Ergebnisse erneut bestätigt ⁷⁰.

4.1.5 Liegedauer im UKD vor VRE-Nachweis

Die Dauer der Krankenhausaufenthalte im UKD lag durchschnittlich bei etwa 65 Tagen, bevor eine VRE-Kolonisation oder -Infektion detektiert wurde. In der Literatur finden sich im Gegensatz zu den von uns beschriebenen Zahlen auch deutlich kürzere Zeitspannen von im Mittel zehn Tagen bis zum Auftreten eines positiven VRE-Nachweises⁷¹.

In 20 Fällen betrug die Liegedauer weniger als vier Tage; diese kurze Zeitspanne könnte darauf hinweisen, dass es sich bei diesen Kolonisationen um bereits vorher bestehende handelte, die nicht im Zusammenhang mit stationären Behandlungen in unserer Klinik standen. Eine genaue Beurteilung, ob es sich bei diesen Fällen um ambulant erworbene Kolonisationen handelte, ist nicht mehr möglich. Die für diese Studie dokumentierten Daten umfassten weder vorherige Verlegungen aus anderen Krankenhäusern noch aus Intensivstationen, die auch die Wahrscheinlichkeit eines VRE-Erwerbs erhöhen⁷². Ford et al. definierten eine ambulant erworbene VRE-Kolonisation in ihrer Studie so, dass für diese eine innerhalb der ersten 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme gewonnene Stuhlprobe einen positiven VRE-Nachweis erbringen musste⁶⁵.

Es sind keine Daten bezüglich der Sensitivität von Abstrichuntersuchungen bezüglich der VRE-Detektion verfügbar. Daher ist in Frage zu stellen, in wieweit Abstrichuntersuchungen in der Lage sind, eine Kontamination der Darmflora durch VRE ausreichend sicher zu detektieren, wenn nicht zuvor eine antibiotische Selektion erfolgte. Diese Situation liegt in der Regel bei Patienten vor, wenn sie erstmalig in die Klinik aufgenommen werden.

Der überwiegende Anteil (84,74%) der von uns detektierten VRE-Kolonisationen wurde mittels Analabstrich detektiert. VRE-Isolate wurden in einigen Publikationen ebenfalls vor allem aus Anal- oder Rektalabstrichen isoliert⁷³, in ähnlicher Häufigkeit von Bourdon et al. mit 81,2% aus Stuhl- oder Analabstrichen⁷⁴.

Der Analabstrich ist eine gezielt auf VRE durchgeführte Screeningmethode unseres Klinikums. Viele Zentren, in denen Stammzelltransplantationen durchgeführt werden, testen die von ihnen behandelten Patienten routinemäßig auf eine rektale VRE-Kolonisation⁷⁵. Es ist aus der Literatur dennoch bekannt, dass der Analabstrich als Nachweismethode für eine VRE-Kolonisation Schwächen aufweist. In einer Studie von D'Agata et al. wurde bereits diskutiert, dass im Stuhl kolonisierter Patienten Bakterienkonzentrationen nachgewiesen werden können, die unter der Nachweis-

grenze des Analabstrichs liegen⁶⁷. In solch einem Fall erschwere dies, genauer zu bestimmen, ob eine Kolonisation nosokomial erworben wurde oder bereits vor Aufnahme ins Krankenhaus bestand. Aus diesem Grund ist fraglich, welche Güte der Analabstrich als Screeningmethode auf VRE besitzt.

10,76% der Patienten wurden aufgrund einer Stuhluntersuchung als VRE-Patienten bekannt. Diese wurden nicht als Eingangsscreening bei stationärer Aufnahme durchgeführt, weshalb für diese Patienten von einer bereits vorher bestehenden Kolonisation ausgegangen werden kann, die im Analabstrich nicht detektiert wurde.

Durch die während der Klinikaufenthalte in der Hämatologie und Onkologie in der Regel früh und häufig eingesetzten Antibiotikatherapien kann der Nachweis von VRE im Verlauf eines stationären Aufenthalts begünstigt werden. Durch Antibiotikagaben und den damit zusammenhängenden Selektionsdruck auf die Darmflora wird das Überwuchern durch resistente Bakterienstämme wie VRE begünstigt; die höhere Dichte an VRE erhöht die Wahrscheinlichkeit des Nachweises aus dem Analabstrich⁷³. Patienten mit positivem VRE-Nachweis aus dem Stuhl könnten auch aus diesem Grund bereits vorher kolonisiert und erst im weiteren stationären Verlauf bei einer Stuhluntersuchung als VRE-positiv identifiziert worden sein. Es muss anhand möglicher auf diese Studie folgender Untersuchungen diskutiert werden, ob der Analabstrich als alleinige Nachweismethode einer VRE-Kolonisation ausreichend ist.

4.1.6 Dauer der Krankenhausaufenthalte

Hinsichtlich der Dauer der Krankenhausaufenthalte ergaben unsere Untersuchungen, dass ein Aufenthalt, in dem VRE detektiert wurde, hoch signifikant länger dauerte als die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer der Kontrollgruppe ($p < 0,0005$). In der Literatur finden sich zahlreiche Publikationen, die einen langen Krankenhausaufenthalt als Risikofaktor für einen VRE-Erwerb nennen^{9,29,67,76}. Es ist annehmbar, dass die Dauer der Krankenhausaufenthalte verlängert wird, da diese Patientengruppe häufig schwerere und behandlungsintensive Grunderkrankungen aufweist. Somit begünstigt ein langer Krankenhausaufenthalt den VRE-Erwerb, während umgekehrt der VRE-Erwerb ein Indikator für Faktoren ist, die zu einem längeren Aufenthalt führen. Ob auch folgende Krankenhausaufenthalte kolonisierter Patienten signifikant länger sind als die nicht kolonisierter Patienten, könnte im Rahmen weiterer epidemiologischer Studien geklärt werden.

4.1.7 Blutbild und Infektionszeichen zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises

Bei der Fragestellung, ob das Blutbild im Sinne einer erniedrigten Leukozytenzahl zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises mit einer häufigeren Detektion von VRE vergesellschaftet ist, wurde in unserer Studiengruppe beobachtet, dass 79,37% der Patienten zum Nachweiszeitpunkt keine Neutropenie aufwiesen, lediglich 42 Patienten (18,83%) befanden sich in Neutropenie. Ein schlechter Immunstatus im Sinne einer Neutropenie ist als Risikofaktor für eine VRE-Kolonisation und folgende Infektion beschrieben worden ^{19,72}. Da sich zum Nachweiszeitpunkt jedoch weniger als 20% der Patienten in Neutropenie befanden, ist bei einem Großteil der übrigen Patienten eine Kolonisation zu einem früheren Zeitpunkt denkbar. Pendle et al. beschrieben vor-mals, dass VRE-Kolonisationen unerkannt bleiben können. In der von diesen Auto-ren durchgeführten Studie wurden vor allem Patienten mit VanB-Typ VRE unter-sucht. Es zeigte sich, dass VRE mit einer low-level Resistenz gegenüber Vancomy-cin häufig zunächst unerkannt blieben und für eine Kolonisation mit vancomycin-sensiblen Enterokokken gehalten wurde, da sie mit gängigen Nachweismethoden nicht detektierbar waren ⁷⁷. Zur Frageklärung, ob eine Neutropenie das Auftreten ei-ner VRE-Kolonisation als Risikofaktor beschleunigt oder begünstigt, wäre eine pros-pektive longitudinale Studie durchzuführen.

Es wurde beobachtet, dass Patienten in Neutropenie signifikant häufiger ein er-höhtes C-reaktives Protein im Blut aufwiesen als Patienten, die nicht in Neutropenie waren ($p=0,001$). CRP ist ein akute-Phase-Protein und etablierter Entzündungsmar-ker, das auch bei onkologischen Patienten routinemäßig bestimmt wird ⁷⁸. Unser Er-gebnis wird nicht als Auswirkung der VRE-Kolonisation gewertet, sondern ist lediglich als ein durch das zugrundeliegende Malignom oder die Neutropenie zustandekom-mender erhöhter CRP-Wert zu werten und wird nicht in Zusammenhang mit der VRE-Kolonisation gesehen.

4.1.8 Remissionsstand zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises

Zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises befanden sich lediglich 18,4% der Patienten in der primären Therapie ihrer Grunderkrankung. Dies impliziert eine geringere An-zahl an Krankenhausaufenthalten im UKD im Vergleich zu Patienten in weiter fortge-schrittenen Erkrankungs- beziehungsweise Therapiestadien. In Bezug auf den Re-missionsstand der Grunderkrankung zum Zeitpunkt des VRE-Nachweises konnte

gezeigt werden, dass über die Hälfte aller Patienten (54,7%) an einer aktiven Grunderkrankung (Rezidiv, refraktäre Erkrankung) litt.

Insgesamt 81,2% aller Patienten der Studiengruppe befanden sich zum Nachweiszeitpunkt bereits in einem Therapiestadium nach der ersten Therapielinie, litten demnach an einem Rezidiv oder einer therapierefraktären Erkrankung.

Diese Ergebnisse stützen bekannte Auffassungen, dass häufigere sowie länger andauernde Krankenhausaufenthalte eine Kolonisation mit VRE begünstigen. Des Weiteren bekräftigen sie unsere Annahme, dass eine VRE-Kolonisation ein Indikator für die Schwere der Grunderkrankung ist ²⁴.

4.2 Kolonisationen und Infektionen

4.2.1 Nachgewiesene VRE-Stämme und Resistogramme

In der von uns untersuchten Studienpopulation wurden ausschließlich *E. faecium*-Isolate detektiert. Mehrere Autoren publizierten ähnlich, dass in 84-100% der Fälle eines positiven Enterokokkennachweises vancomycinresistente *E. faecium* isoliert werden ^{43,70,74,79}. Auch in Deutschland stieg in den vergangenen Jahren der Anteil der nachgewiesenen vancomycinresistenten *E. faecium*-Stämme ¹. Die Vancomycinresistenz beschränkt sich in Deutschland meist auf *E. faecium* ²⁷ und der Anteil der vancomycinresistenten *E. faecium*-Isolate an allen nachgewiesenen VRE nahm in den vergangenen Jahren hier beständig auf 41,1% aller VRE-Fälle im Jahr 2010 zu ¹. Unsere Ergebnisse stützen diese Aussagen.

Bei 66,82% (149) der isolierten VRE-Stämme handelte es sich um Bakterien, die weder gegen Teicoplanin noch Linezolid eine Resistenz besaßen. Das Fehlen einer Teicoplaninresistenz ist ein Hinweis auf das Vorliegen eines VanB-Genotyps ⁴. Seit 2008 nimmt die Häufigkeit an VanB-Isolaten deutlich zu, dies wird auch bestätigt durch die deutschlandweite Abnahme dokumentierter Teicoplaninresistenzen bei detektierten Enterokokken. Wie auch in unserer Klinik wurden zwischen 2009 und 2011 in vielen Unikliniken Deutschlands überwiegend Enterokokken vom VanB-Typ bei Ausbrüchen und Infektionen beschrieben ^{1,80}.

25 dieser 149 Isolate waren auch auf eine Resistenz gegen Tigecyclin getestet worden, alle dieser Stämme waren Tigecyclin-sensibel. Ob für die übrigen Stämme

eine Sensitivität gegenüber Tigecyclin angenommen werden kann, ist nicht mehr bestimmbar.

Bei Tigecyclin handelt es sich um ein neueres Reserveantibiotikum aus der Klasse der Glycylcycline, welches gegenüber einem breiten Spektrum gram-positiver und auch gram-negativer, teils multiresistenter Bakterien wie MRSA und VRE, wirksam ist⁸¹. Die Zulassung in Deutschland erfolgte erst 2007, seit 2010 wird in unserer Klinik routinemäßig auf eine Tigecyclinresistenz untersucht. Insgesamt beläuft sich die Zahl der in dieser Studie nicht auf eine Tigecyclin-Resistenz getesteten Isolate auf 145 Proben.

In 74 Fällen (33,18%) wurde eine Teicoplaninresistenz detektiert. Teicoplaninresistenzen sind seit langer Zeit bei VRE bekannt und für die Resistenz vom VanA-Typ verantwortlich¹. Des Weiteren kann eine VanA-Resistenz auch durch Teicoplaningaben induziert werden⁸².

Die Häufigkeit der Teicoplaninresistenzen variiert in der Literatur stark. In einer Untersuchung von VRE aus Nasen- und Analabstrichen fanden sich 5-18% gegen Teicoplanin resistente VRE⁸³, es werden jedoch auch Angaben von bis zu 89% VanA-resistenten VRE in der Literatur gemacht⁸⁴.

Die von uns beschriebene Häufigkeit an Teicoplanin-resistenten VRE liegt im Mittelfeld dieser Literaturangaben, sodass davon auszugehen ist, dass innerhalb der von uns untersuchten Studiengruppe keine besondere Häufung von Teicoplanin-resistenten VRE auftrat.

Von 223 untersuchten Proben fanden sich zusätzlich insgesamt vier Resistenzen gegen Linezolid sowie zwei Tigecyclin-resistente Isolate. Die Detektion Linezolid-resistenter VRE wurde in den vergangenen Jahren bereits mehrfach, auch in Deutschland, publiziert^{85,86}. Linezolid wird als Reserveantibiotikum unter anderem für die Therapie einer VRE-Sepsis eingesetzt. Das Auftreten eines Linezolid-resistenten VRE ist direkt mit dem Einsatz von Linezolid assoziiert⁷¹.

Tigecyclinresistenzen sind bereits für andere Bakterien wie *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* und *Acinetobacter* spp. bekannt⁸⁷⁻⁹⁰. Berichte über intermediär- bis Tigecyclin-resistente Enterokokken sind bisher sehr selten publiziert worden^{87,91}.

Derartige Resistenzen verschmälern ebenfalls die Therapieoptionen einer möglichen Infektion durch nosokomiale Pathogene wie VRE⁸⁷.

Wir fanden in unserer Studie insgesamt zwei VRE-Isolate, die eine Tigecyclinresistenz aufwiesen. Beide Isolate waren auch gegen Teicoplanin resistent. Aufgrund

des Studienzeitraums, der zu einem Zeitpunkt begann, in dem noch nicht systematisch auf eine Tigecyclinresistenz untersucht wurde, kann jedoch über einen Großteil der untersuchten Proben (148) keine genaue Aussage bezüglich einer Tigecyclinresistenz getroffen werden; dies macht eine Einordnung der Häufigkeitsangaben der Tigecyclinresistenz in unserer Studie unmöglich. Zukünftig durchzuführende Untersuchungen dieser Art wären von Nöten, um eine genauere Aussage bezüglich der Häufigkeit der Tigecyclinresistenz bei VRE in unserer Klinik zu klären.

4.2.2 VRE-Erstnachweise außerhalb des Intestinaltraktes

Insgesamt 4,5% der VRE-Erstnachweise wurden in unserer Klinik aus anderen Abstrichen oder Körperflüssigkeiten als aus dem Intestinaltrakt stammend nachgewiesen, bei lediglich zwei dieser Patienten (0,9%) fand der Erstnachweis im Rahmen einer VRE-Infektion (eine Bakteriämie / Sepsis und eine Wundinfektion) statt. In einer von Trick et al. untersuchten Patientengruppe fanden sich ebenfalls Patienten mit einem Erstnachweis von VRE aus Wundabstrichen ⁷³. Der Erstnachweis von VRE in einer Blutkultur im Rahmen einer Bakteriämie wurde von Ryan et al. bei 27 von 75 untersuchten Patienten beschrieben ⁸⁴. Da es sich bei den in unserer Studie beschriebenen zwei Patienten um Erstnachweise im Rahmen einer manifesten VRE-Infektion handelte, werden diese an einer anderen Stelle diskutiert.

Auch Erstnachweise von VRE aus Urinproben wurden bereits publiziert ⁷³. Die acht Erstnachweise aus dem Urin (3,59%) dieser Studie sind vor allem im Falle weiblicher Patienten einerseits als mögliche Kontamination der Urinprobe mit Fäkalbakterien denkbar ⁹². In unserer Studie wurden VRE im Urin bei sechs Frauen und zwei Männern erstdiagnostiziert. Es ist bekannt, dass eine Verunreinigung von Urinproben durch bakterielle Besiedlung des Perineums, der Labien und des Präputiums mit Darmbakterien möglich ist, weshalb zur Gewinnung einer möglichst sterilen Urinprobe besondere Anleitung des Patienten und vorher durchzuführende hygienische Maßnahmen von Nöten sind ⁹². Des Weiteren wurden Enterokokken bereits als gelegentliche Besiedler des Urogenitaltraktes von Frauen beschrieben, die nicht unmittelbar zu einer Infektion führen ¹.

4.2.3 Rate der VRE-Infektionen und assoziierte Letalität

Im untersuchten Zeitraum erlitten sechs von 223 Patienten eine VRE-Infektion (2,6%). Die Kolonisation mit VRE ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer VRE-Infektion und wird begünstigt durch eine bestehende Immunsuppression, ein schweres Grundleiden oder eine begleitende Infektion ²⁹.

Die von uns beobachtete Infektionsrate liegt deutlich unterhalb zuvor publizierter Häufigkeitsangaben der letzten Jahre: Zaas et al. berichteten über eine Gruppe hämatologisch-onkologischer, teils stammzelltransplantierte Patienten, innerhalb derer 13,4% eine VRE-Bakteriämie entwickelten ⁶⁸. Weitere Studien berichteten über Infektionsraten VRE-kolonisierter Patienten zwischen 25% und 35%: Bei den in diesen Studien untersuchten Patienten wurden stammzelltransplantierte Erwachsene und Kinder, sowie Lebertransplantatempfänger und zytostatisch behandelte Patienten mit hämatologischen Neoplasien beschrieben ^{44,57,93}.

Bei den in unserer Studie beobachteten Infektionen handelte es sich in fünf Fällen um eine Bakteriämie / Sepsis, entsprechend einer Rate von 2,24% an allen Studienpatienten; in einem Fall wurde eine Wundinfektion detektiert. Vier der beschriebenen Septikämien traten bei Patienten auf, die bereits vorher einen positiven VRE-Nachweis hatten. Die Häufigkeiten einer VRE-Bakteriämie bei kolonisierten Patienten variieren in der Literatur teils erheblich von 1,46%, 4% bis über 30% ^{29,43,57}. Eine VRE-Kolonisation ist laut Mikulska et al. ein Risikofaktor für eine spätere VRE-Infektion und im Speziellen für die Gruppe der allogenen transplantierten Patienten als ein Prädiktor einer VRE-Infektion zu werten ⁹⁴. Unsere Daten stehen im Widerspruch zu dieser Auffassung.

Enterokokken können Wundinfektionen auslösen und nehmen laut Mathur et al. an Häufigkeit und Bedeutung zu. In einer von diesen Autoren publizierten Studie wurde beschrieben, dass eine Wundinfektion durch Enterokokken häufiger durch VRE ausgelöst wurde, wenn die betroffenen Patienten zuvor lange Krankenhausaufenthalte durchlebt hatten. Jeder der beschriebenen infizierten Patienten konnte mittels antibiotischer Therapie geheilt werden ⁹⁵.

Ein Fallbericht von Ahuja et al. beschreibt den Erstnachweis von VRE aus Wundsekret und Eiter bei einem Neugeborenen nach operativer Behandlung einer Meningomyelozele, der ebenfalls durch antibiotische Therapie geheilt werden konnte ⁹⁶. Auch der von uns beschriebene Fall einer Wundinfektion bei einem hämatologischen

Patienten konnte durch Antibiotika geheilt werden und es handelte sich um eine nur einmalig beobachtete Infektion in unserer Studiengruppe.

Im Hinblick auf die weiteren erhobenen Parameter der infizierten Patienten zeigte sich, dass vier der sechs an einer fortgeschrittenen Grunderkrankung, schweren Begleiterkrankungen oder Zweitmalignomen litten (siehe *Tabelle 9* im Anhang). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass auch innerhalb der bekannten Risikogruppe hämatologischer oder onkologischer Patienten besonders Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung in palliativer Therapie gefährdet sind, eine Infektion durch VRE zu erleiden. In einer von Matar et al. durchgeführten Studie waren 71% der Patienten zu dem Zeitpunkt, in dem sie eine VRE-Infektion entwickelten, in Neutropenie⁶⁴. Es ist unserer Auffassung nach jedoch denkbar, dass es bei dieser Patientengruppe in der Finalphase des Lebens möglicherweise durch weitere Infektionen oder Chemotherapien zu einer Störung und Reduktion der epithelialen Barriere der Darmmukosa kommen könne, die eine Ausschwämmung von Darmbakterien, auch VRE, ins Blut begünstige. Auf diese Weise könnte so VRE „nebenbefundlich“ in beispielsweise einer Blutkultur detektiert werden ohne der ursprüngliche Auslöser des septischen Krankheitsbildes zu sein. Aufgrund des sehr schlechten Gesundheitszustands dieser Patienten, begleitender Neutropenie und Infektionen wie Pneumonien überlebten diese Patienten durchschnittlich sechs Tage nach Diagnosestellung der VRE-Sepsis vor Ihrem Versterben.

Diejenigen Patienten, die sich zum Zeitpunkt der VRE-Infektion in einer stabileren Phase ihrer Grunderkrankung befanden, überlebten diese mit antibiotischer Therapie. Interessanterweise erhielt ein Patient, bei dem in seinem VRE-Resistogramm ein Linezolid-resistenter VRE nachgewiesen worden war, eine antibiotische Therapie mit Linezolid. Trotz Linezolid-resistentem VRE wurde die Sepsis geheilt.

Als Ergebnis dieser Untersuchung hinsichtlich der Häufigkeit von Infektionen durch VRE lässt sich feststellen, dass eine invasive VRE-Infektion in der von uns untersuchten Risikogruppe sehr selten detektiert wurde. Wurde eine Infektion durch VRE ausgelöst, betraf diese meist Patienten mit sehr limitierter Lebenserwartung durch eine fortgeschrittene hämatologische Grunderkrankung. Somit könnte eine Infektion mit VRE als ein möglicher Indikator für die schlechte Gesamtprognose eines Patienten diskutiert werden. Patienten mit weniger limitierter Überlebenserwartung überlebten die Infektion nach Einsatz VRE-wirksamer Antibiotika.

4.3 Einfluss von VRE auf die Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung

Um einen möglichen Einfluss der VRE-Kolonisationen auf das Gesamtüberleben unserer Patientengruppe zu evaluieren, wurden VRE-positiv getestete Patienten mit AML hinsichtlich ihrer 1-Jahres-Überlebensrate mit AML-Patienten ohne positiven VRE-Nachweis mittels einer Regressionsanalyse verglichen.

Jung et al. publizierten zuvor, dass eine VRE-Kolonisation signifikant mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist ⁴⁸.

Wie bereits beschrieben sind Patienten mit AML aufgrund ihrer hämatologischen Erkrankung und durch erfolgende notwendige Therapien immunsupprimiert und damit besonders gefährdet, eine Infektion, unter anderem mit VRE, zu erleiden ^{57,97}.

Unseres Wissens nach ist diese Arbeit die erste, die aufzeigt, dass VRE-kolonisierte Patienten mit AML nicht signifikant früher versterben als Patienten ohne VRE-Kolonisation ($p=0,839$), und steht deshalb im Widerspruch zur in der Vergangenheit publizierten Auffassung, dass VRE die Mortalität kolonisierter Patienten erhöht ^{1,29}. Entsprechend wurde jedoch in einer Studie an allogenen transplantierten Patienten von Weinstock et al. ebenfalls gezeigt, dass sich VRE-positive und VRE-negative Patienten hinsichtlich ihrer 1-Jahres-Überlebensrate nicht signifikant voneinander unterscheiden ⁵⁷.

Von 72 kolonisierten AML-Patienten entwickelten lediglich zwei eine Infektion durch VRE (2,78%), und beide Patienten verstarben an der Infektion (s.o.). In unserer Studie traten die Infektionen bei AML-Patienten sechs bzw. 28 Tage nach Detektion der Kolonisation auf; unser Ergebnis einer kurzen Zeitspanne zwischen Kolonisationsnachweis und manifester Infektion unterstützend finden sich in der Literatur Daten von Salgado et al., die in einem Artikel berichten, dass ihre Patienten im Mittel 18 Tage nach Kolonisationsnachweis eine Infektion erlitten. Unter Annahme der Tatsache, dass VRE-Infektionen in den meisten Fällen innerhalb weniger Tage bis Wochen nach Detektion der Kolonisation auftreten, kann unser Ergebnis, dass sich die 1-Jahres-Überlebensraten VRE-positiver und VRE-negativer AML-Patienten nicht signifikant voneinander unterscheiden, so gewertet werden, dass eine VRE-Kolonisation die Mortalität bei hämatologischen Patienten ohne das Auftreten einer Infektion nicht erhöht. Diese Aussage steht im Gegensatz zur häufig publizierten Auffassung, dass eine VRE-Kolonisation die Mortalität direkt beeinflusst und erhöht.

4.4 Einfluss von VRE auf die Durchführbarkeit der Primärtherapie

Neben der Beurteilung der Überlebenszeit nach VRE-Nachweis wurden AML-Patienten hinsichtlich der Durchführbarkeit der Primärtherapie untersucht. Unsere Studie ist die erste der Art, die diese Fragestellung behandelte und zu dem Ergebnis kam, dass VRE-kolonisierte AML-Patienten nicht signifikant seltener die Primärtherapie erfolgreich abschließen als Patienten ohne VRE-Nachweis. Vergleichbare Ergebnisse sind aktuell in der Literatur nicht zu finden.

Hieraus lässt sich ableiten, dass es durch eine bestehende VRE-Kolonisation nicht zu einer Häufung von Komplikationen bei VRE-kolonisierten Patienten kam, die eine Unterbrechung der das vorzeitige Beenden der Therapie erfordert hätten.

4.5 Schlussfolgerung

Unsere Daten beschreiben die Prävalenz von VRE-Kolonisationen in einer hämatologisch-onkologischen Klinik zwischen 2009 und 2013. Wir konnten zeigen, dass VRE-Kolonisationen in unserer Klinik im Durchschnitt nicht häufiger detektiert werden als in anderen Kliniken. Hinsichtlich patientenbezogener Daten (Alters- und Geschlechtsverteilung) unterschieden sich Patienten mit VRE-Kolonisation nicht von einer Vergleichsgruppe ohne VRE-Nachweis.

Unsere Daten konnten erneut bestätigen, dass vor allem Patienten mit akuten Leukämien ein erhöhtes Risiko besitzen, eine VRE-Kolonisation zu erwerben. Wir beschrieben zudem zum ersten Mal, dass auch bei Patienten mit rezidierten Hoden- und Keimzelltumoren eine erhöhte Prävalenz einer VRE-Kolonisation beobachtet werden konnte. Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass die VRE-Kolonisation bei hämatologisch-onkologischen Patienten regelmäßig zu beobachten ist und dass sie selbst in dieser ausgewählten Risikogruppe in einem besonderen Maße bei schwer immunsupprimierten und über einen langen Zeitraum stationär zytostatisch behandelten Patienten auftritt und folglich detektiert wird.

Folgende weitere, bereits aus früheren Untersuchungen bekannte Risikofaktoren für den Erwerb einer VRE-Kolonisation konnten durch unsere Studie bestätigt werden:

Patienten in Neutropenie, mit bereits erhaltener zytostatischer Behandlung und einer kumulativ längeren Krankenhausaufenthaltsdauer bildeten den Großteil der von uns als VRE-kolonisiert erkannten Patienten. In unserer Studie zeigte sich darüber

hinaus, dass andererseits auch eine neu detektierte VRE-Kolonisation ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer zum Nachweiszeitpunkt führte.

Patienten unseres Klinikums wurden ausschließlich durch vancomycinresistente *E. faecium* kolonisiert und infiziert; diese Ergebnisse entsprechen denen weiterer epidemiologischer Untersuchungen aus Europa und weiteren Ländern, dass *E. faecium*, und nicht *E. faecalis*, zunehmend für Kolonisationen und Infektionen verantwortlich ist. Auch hinsichtlich der Resistenzprofile der detektierten VRE zeigten sich Verteilungen, die in anderen deutschen Studien bereits publiziert wurden. Hervorzuheben ist, dass in zwei Fällen eine Tigecyclinresistenz festgestellt wurde. Aufgrund des relativ kurzen Zeitraums, in dem auf diese Resistenz getestet wird, sind leider keine genaueren Angaben über die Prävalenz innerhalb unserer Studiengruppe möglich. Zu einer genaueren Bestimmung der künftigen Resistenzprofile bei VRE könnten weitere Studien dieser Art in Zukunft durchgeführt werden.

Aktuell gibt es keine klaren Empfehlungen oder Leitlinien für den Umgang mit VRE-kolonisierten Patienten. Trotz des in der Literatur wiederholt beschriebenen erhöhten Risikos, eine schwerwiegende Infektion durch VRE im Falle einer VRE-Kolonisation zu entwickeln, ist der Nutzen einer aktiv durchgeführten *Surveillance* zur Reduktion VRE-assoziierten Komplikationen nicht bekannt und auch für Risikogruppen wie Stammzelltransplantierte bisher nicht empfohlen ⁷⁵.

In der beschriebenen Studienpopulation traten während der untersuchten Jahre lediglich sechs Infektionen durch VRE auf; in vier Fällen bestand eine bereits zuvor bekannte VRE-Kolonisation. Diese Infektionsrate ist erstaunlich niedrig für eine Risikogruppe, die durch ihre VRE-Trägerschaft laut diverser Literaturangaben bereits ein stark erhöhtes Risiko für eine Infektion durch VRE besitzt.

Seit Mitte der 2000er Jahre sind mit Linezolid und Tigecyclin neue VRE-wirksame Antibiotika in Deutschland verfügbar. Die Diskrepanz zwischen unserer Infektionsrate und den Literaturangaben könnte auf eine zunehmend bessere Behandlungsmöglichkeit einer Bakteriämie zurückzuführen sein. Möglicherweise liegen auch die Konzentrationen infektionsauslösender Bakterien in Blutkulturen, ähnlich denen im Stuhl oder im Analabstrich, gelegentlich unterhalb der Nachweisgrenze. Dies könnte im Fall einer Bakteriämie zu einem wirksamen Antibiotikaeinsatz führen, ohne dass ein Auslöser der Infektion detektiert wird.

Es ist für uns nicht möglich, die niedrige Infektionsrate unserer Patientengruppe auf die von uns durchgeführten Hygiene- und Isolationsmaßnahmen zurückzuführen, da wir anhand der von uns erhobenen Daten keine Aussage über mögliche Übertragungen von Patient zu Patient, durch Kontakt zu Pflege- oder ärztlichem Personal oder durch kontaminierte Gegenstände treffen können.

Es fällt auf, dass diejenigen unserer Patienten, die an der Infektion verstarben, eine infauste Prognose aufgrund ihrer fortgeschrittenen, nur rein palliativ behandelbaren Grunderkrankung sowie weiterer Begleiterkrankungen besaßen, sodass davon ausgegangen werden muss, dass die VRE-Infektion nicht der alleinige Grund für das Versterben der Patienten war. Diese These wird dadurch unterstützt, dass Patienten mit besserer Prognose die Infektionen mit antibiotischer Therapie überlebten. Dies ermöglicht eine Wertung unserer Ergebnisse, dass die Mortalität eines Patienten nicht maßgeblich durch eine VRE-Kolonisationen und –Infektion beeinflusst wird. Unterstützt wird diese Annahme durch die Ergebnisse der durchgeführten *Matched-Pair*-Analyse an AML-Patienten. Unsere Studie ist die erste dieser Art, die die 1-Jahres-Mortalität und die erfolgreiche Durchführbarkeit einer Primärtherapie bei AML-Patienten mit und ohne VRE-Nachweis statistisch untersucht hat. Beide Untersuchungen ergaben, dass eine VRE-Kolonisation keinen Einfluss auf die Überlebenszeit und eine erfolgreiche Therapiedurchführung nahm.

Diese Ergebnisse führten zur klinikinternen Entscheidung, auf eine weitere Kontaktisolation VRE-kolonisierter Patienten im stationären Bereich zu verzichten. Unsere Patienten werden auch in Zukunft auf eine Kolonisation hin untersucht werden, sodass im Fall einer Infektion der Einsatz resistogrammgerechter Reserveantibiotika gewährleistet werden kann.

Aufgrund der häufigen Antibiotikaeinnahmen unserer Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für die Selektion eines VRE; es ist derzeit für uns unmöglich eine Aussage darüber zu treffen, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die die Kolonisation durch den Kontakt zu einem anderen, bereits kolonisierten Patienten erworben haben. In unserer Klinik wurde der Status „VRE-positiv“ bisher nie aufgehoben. Mehrere Publikationen beschreiben jedoch ein Vorgehen, dass Patienten nach mehrfach negativem Screeningbefund diesen positiven Status wieder verlieren können. Dies führt zu einer schlechteren Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen, da in unserer Klinik ein bisher einmalig VRE-positiv getesteter Patient auch in jedem weiteren Klinikaufenthalt als solcher galt. Es besteht nach wie vor der Be-

darf, dass klare Leitlinien für den Umgang mit VRE-kolonisierten Patienten erstellt werden. Die Änderung unseres internen Vorgehens im Falle einer VRE-Kolonisation wird erst in der Zukunft be- und auswertbar sein. Eine erneute Untersuchung der Prävalenz von VRE-Kolonisation und –Infektion sollte hier in Zukunft angeschlossen werden.

5 Anhang

Patient	Grunderkrankung	Remissionsstand	Begleit-erkrankung	VRE seit (d)	Resistenz	Lc/ μ l Blut	Infektion	Begleit-infektion	Antibiose	Überleben (d)
Inf-1	AML (sek.)	Primärtherapie	Metast. malignes Melanom	6	r (Teicoplanin)	<100	Sepsis	Pilzpneumonie	Ø spez. Th.	15
Inf-2	NHL	Rezidiv		196	s	<100	Sepsis	Pneumonie	Linezolid	3
Inf-3	AML	Frührezidiv nach allogener SZT		28	s	45.000	Sepsis	Fieber	Ø spez. Th.	5
Inf-4	NHL	Endstage Disease	Internist. multimorbide	115	s	4.300	Sepsis	Fieber	Ø spez. Th.	5
Inf-5	MM	Primärtherapie		0	r (Linezolid)	300	Sepsis	Fieber in Aplasie	Linezolid	
Inf-6	MM	Stable Disease		0	s	300	Wundinfektion	Phlegmone, Fieber	Meropenem, Teicoplanin, Clindamycin	

Tabelle 9: Charakteristika der Patienten mit VRE-Infektion

(Legende: sek. = sekundär, r = resistent, s = sensibel, Ø spez. Th. = keine spezifische Therapie)

6 Literaturverzeichnis

1. Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G. [Vancomycin-resistant enterococci (VRE). Recent results and trends in development of antibiotic resistance]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55(11-12):1387–400.
2. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology (Reading, Engl)* 2009;155(Pt 6):1749–57.
3. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 2001;1(5):314–25.
4. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med* 1997;102(3):284–93.
5. Kayser FH. Safety aspects of enterococci from the medical point of view. *Int J Food Microbiol* 2003;88(2-3):255–62.
6. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev* 1990;3(1):46–65.
7. De Fátima Silva Lopes M, Ribeiro T, Abrantes M, Figueiredo Marques JJ, Tenreiro R, Crespo MTB. Antimicrobial resistance profiles of dairy and clinical isolates and type strains of enterococci. *Int J Food Microbiol* 2005;103(2):191–8.
8. Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *Int J Food Microbiol* 2003;88(2-3):123–31.
9. Linden PK, Miller CB. Vancomycin-resistant enterococci: the clinical effect of a common nosocomial pathogen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33(2):113–20.
10. Moellering RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1196–9.
11. Vonberg R-P, Chaberny IF, Kola A, et al. [Prevention and control of the spread of vancomycin-resistant enterococci: results of a workshop held by the German Society for Hygiene and Microbiology]. *Anaesthesist* 2007;56(2):151–7.
12. Freeman R, Kearns AM, Lightfoot NF. Heat resistance of nosocomial enterococci. *Lancet* 1994;344(8914):64–5.
13. Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Rüden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1998;36(12):3734–6.
14. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nature Reviews Microbiology* 2012;10(4):266–78.
15. Hällgren A, Claesson C, Saeedi B, Monstein H-J, Hanberger H, Nilsson LE. Molecular detection of aggregation substance, enterococcal surface protein, and cytolysin genes and in vitro adhesion to urinary catheters of *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* of clinical origin. *Int J Med Microbiol* 2009;299(5):323–32.
16. Willems RJL, Bonten MJM. Glycopeptide-resistant enterococci: de-

ciphering virulence, resistance and epidemicity. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(4):384–90.

17. Rathnayake IU, Hargreaves M, Huygens F. Antibiotic resistance and virulence traits in clinical and environmental *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates. *Syst Appl Microbiol* 2012;35(5):326–33.

18. Cariolato D, Andrighetto C, Lombardi A. Occurrence of virulence factors and antibiotic resistances in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* collected from dairy and human samples in North Italy. *Food Control* 2008;19(9):886–92.

19. Chavers L., Moser S., Benjamin W., et al. Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. *Journal of Hospital Infection* 2003;53(3):159–71.

20. Arthur M, Quintiliani R. Regulation of VanA- and VanB-Type Glycopeptide Resistance in Enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001;45(2):375–81.

21. Ranotkar S, Kumar P, Zutshi S, et al. Vancomycin-resistant enterococci: Troublemaker of the 21st century. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2014;2(4):205–12.

22. Malathum K, Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci: recent advances in genetics, epidemiology and therapeutic options. *Drug Resist Updat* 1999;2(4):224–43.

23. Uttley AH, George RC, Naidoo J, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect* 1989;103(1):173–81.

24. Humphreys H. Controlling the spread of vancomycin-resistant enterococci. Is active screening worthwhile? *J Hosp Infect* 2014;88(4):191–8.

25. Tacconelli E, Cataldo MA. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;31(2):99–106.

26. Klare I, Konstabel C, Badstübner D, Werner G, Witte W. Occurrence and spread of antibiotic resistances in *Enterococcus faecium*. *Int J Food Microbiol* 2003;88(2-3):269–90.

27. Mutters NT, Werner G, Tacconelli E, Mischnik A. [Treatment options for serious infections caused by vancomycin-resistant enterococci]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(1):42–5.

28. Mutters NT, Mersch-Sundermann V, Mutters R, Brandt C, Schneider-Brachert W, Frank U. Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals: epidemiology and clinical relevance. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(43):725–31.

29. Salgado CD. The risk of developing a vancomycin-resistant *Enterococcus* bloodstream infection for colonized patients. *American Journal of Infection Control* 2008;36(10):S175.e5–S175.e8.

30. Fleenor-Ford A, Hayden MK, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: implications for surgeons. *Surgery* 1999;125(2):121–5.

31. Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-Resistant Enterococci: Colonization, Infection, Detection, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*

2006;81(4):529–36.

32. Elsner HA, Sobottka I, Feucht HH, et al. Nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a German university pediatric hospital. *Int J Hyg Environ Health* 2000;203(2):147–52.
33. Ergani-Ozcan A, Naas T, Baysan BO, et al. Nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric unit at a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(5):1033–9.
34. Ergaz Z, Arad I, Bar-Oz B, et al. Elimination of vancomycin-resistant enterococci from a neonatal intensive care unit following an outbreak. *Journal of Hospital Infection* 2010;74(4):370–6.
35. Gómez-Gil R, Romero-Gómez MP, García-Arias A, et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2009;65(2):175–9.
36. Hautemanière A, Hunter PR, Diguio N, Albuissou E, Hartemann P. A prospective study of the impact of colonization following hospital admission by glycopeptide-resistant *Enterococci* on mortality during a hospital outbreak. *American Journal of Infection Control* 2009;37(9):746–52.
37. Kurup A, Chlebicki MP, Ling ML, et al. Control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococci* outbreak. *American Journal of Infection Control* 2008;36(3):206–11.
38. Lucet J-C, Armand-Lefevre L, Laurichesse J-J, et al. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *Journal of Hospital Infection* 2007;67(1):42–8.
39. Palazzo ICV, Pitondo-Silva A, Levy CE, Da Costa Darini AL. Changes in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* causing outbreaks in Brazil. *Journal of Hospital Infection* 2011;79(1):70–4.
40. Brilliantova AN, Kliasova GA, Mironova AV, et al. Spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in two haematological centres in Russia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010;35(2):177–81.
41. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of Antibiotics on Nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002;46(6):1619–28.
42. Barbier N, Saulnier P, Chachaty E, Dumontier S, Andremont A. Random amplified polymorphic DNA typing versus pulsed-field gel electrophoresis for epidemiological typing of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1996;34(5):1096–9.
43. Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KVI. Colonization and infection with vancomycin-resistant enterococcus among patients with cancer. *American Journal of Infection Control* 2006;34(8):534–6.
44. Kapur, D Dorsky, JM Feingold, RD Bona, RL Edwards, J Aslanzadeh, PJ Tutschka and S Bilgrami. Incidence and outcome of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25(2):147–52.
45. Vydra J, Shanley RM, George I, et al. Enterococcal bacteremia is associated with increased risk of mortality in recipients of allogeneic hemato-

poietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2012;55(6):764–70.

46. Cho S-Y, Lee D-G, Choi S-M, et al. Impact of vancomycin resistance on mortality in neutropenic patients with enterococcal bloodstream infection: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases* 2013;13(1):504.

47. Ulu-Kilic A, Özhan E, Altun D, Perçin D, Güneş T, Alp E. Is it worth screening for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization?: Financial burden of screening in a developing country. *Am J Infect Control* 2016;44(4):e45–49.

48. Jung E, Byun S, Lee H, Moon SY, Lee H. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization in the intensive care unit: Clinical outcomes and attributable costs of hospitalization. *American Journal of Infection Control* 2014;42(10):1062–6.

49. Cheah AAY, Spelman T, Liew D, et al. Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clinical Microbiology and Infection* 2013;19(4):E181–E189.

50. Ford CD, Lopansri BK, Gazdik MA, et al. The clinical impact of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and bloodstream infection in patients undergoing autologous transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2015;17(5):688–94.

51. Brodrick HJ, Raven KE, Harrison EM, et al. Whole-genome sequencing reveals transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a healthcare network. *Genome Medicine* [Internet] 2016 [cited 2016 Apr 20];8(1). Available from: <http://genomemedicine.com/content/8/1/4>

52. Heintz BH, Cho S, Fujioka A, Li J, Halilovic J. Evaluation of the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Urinary Tract Infections in a Large Academic Medical Center. *Annals of Pharmacotherapy* 2013;47(2):159–69.

53. Khair HN, VanTassell P, Henderson JP, Warren DK, Marschall J. Vancomycin resistance has no influence on outcomes of enterococcal bacteriuria. *Journal of Hospital Infection* 2013;85(3):183–8.

54. Wong AHM, Wenzel RP, Edmond MB. Epidemiology of bacteriuria caused by vancomycin-resistant enterococci—a retrospective study. *American Journal of Infection Control* 2000;28(4):277–81.

55. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012;40(6):613–9.

56. Austin DJ, Bonten MJ, Weinstein RA, Slaughter S, Anderson RM. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(12):6908–13.

57. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, Bloodstream Infection, and Mortality Caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007;13(5):615–21.

58. Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Boulouiz R, Ouarzane M, Bellaoui M. Distribution and features of hematological malignancies in Eastern Morocco: a retrospective multicenter study over 5 years. *BMC Cancer* [Internet] 2016 [cited 2016 Apr 20];16(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/16/159>
59. Maynadié M, Girodon F, Manivet-Janoray I, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). *Haematologica* 2011;96(1):55–61.
60. Broccia G, Longinotti M, Gabbas A, Porcu C, Chessa E, Giannico B. A 30-year epidemiologic survey (1974–2003) of haematological malignancies on the island of Sardinia: temporal changes in incidence and a geographic comparison of incidence rates. *Annals of Hematology* 2014;93(6):1041–9.
61. Cartwright RA, Gurney KA, Moorman AV. Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol* 2002;118(4):1071–7.
62. Safdar N. The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Candida*. *Annals of Internal Medicine* 2002;136(11):834.
63. Park E-H, Lee H, Won Y-J, et al. Nationwide statistical analysis of myeloid malignancies in Korea: incidence and survival rate from 1999 to 2012. *Blood Res* 2015;50(4):204–17.
64. Matar MJ, Safdar A, Rolston KVI. Relationship of colonization with vancomycin-resistant enterococci and risk of systemic infection in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1506–7.
65. Ford CD, Lopansri BK, Haydoura S, et al. Frequency, Risk Factors, and Outcomes of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Colonization and Infection in Patients with Newly Diagnosed Acute Leukemia: Different Patterns in Patients with Acute Myelogenous and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2015;36(01):47–53.
66. Nateghian A, Robinson JL, Arjmandi K, et al. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in children with acute lymphoblastic leukemia at two referral centers in Tehran, Iran: a descriptive study. *International Journal of Infectious Diseases* 2011;15(5):e332–e335.
67. D'Agata EM, Green WK, Schulman G, Li H, Tang YW, Schaffner W. Vancomycin-resistant enterococci among chronic hemodialysis patients: a prospective study of acquisition. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):23–9.
68. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;35(10):1139–46.
69. Kang M, Xie Y, He C, et al. Molecular characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from a tertiary care hospital in Chengdu, China: molecular characteristics of VRE in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(6):933–9.
70. Singh-Naz N, Sleemi A, Pikis A, Patel KM, Campos JM. Vancomycin-

- resistant *Enterococcus faecium* colonization in children. *J Clin Microbiol* 1999;37(2):413–6.
71. Lisboa LF, Miranda BG, Vieira MB, et al. Empiric use of linezolid in febrile hematology and hematopoietic stem cell transplantation patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *International Journal of Infectious Diseases* 2015;33:171–6.
72. Suntharam N, Lankford MG, Trick WE, Peterson LR, Noskin GA. Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43(3):183–8.
73. Trick WE, Paule SM, Cunningham S, et al. Detection of vancomycin-resistant enterococci before and after antimicrobial therapy: use of conventional culture and polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2004;38(6):780–6.
74. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet J-M, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66(4):713–21.
75. Pergam SA. Infection Prevention in Transplantation. *Current Infectious Disease Reports* [Internet] 2016 [cited 2016 Apr 20];18(2). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11908-015-0513-6>
76. Pan S-C, Wang J-T, Chen Y-C, Chang Y-Y, Chen M-L, Chang S-C. Incidence of and Risk Factors for Infection or Colonization of Vancomycin-Resistant Enterococci in Patients in the Intensive Care Unit. *PLoS ONE* 2012;7(10):e47297.
77. Pendle S, Jelfs P, Olma T, Su Y, Gilroy N, Gilbert GL. Difficulties in detection and identification of *Enterococcus faecium* with low-level inducible resistance to vancomycin, during a hospital outbreak. *Clinical Microbiology and Infection* 2008;14(9):853–7.
78. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive Protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infectious Diseases* 2007;7(1):137.
79. Barber KE, Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016;71(1):152–5.
80. Werner G, Klare I, Fleige C, et al. Vancomycin-resistant vanB-type *Enterococcus faecium* isolates expressing varying levels of vancomycin resistance and being highly prevalent among neonatal patients in a single ICU. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):21.
81. Borbone S, Lupo A, Mezzatesta ML, Campanile F, Santagati M, Stefani S. Evaluation of the in vitro activity of tigecycline against multiresistant Gram-positive cocci containing tetracycline resistance determinants. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008;31(3):209–15.
82. Bhardwaj P, Ziegler E, Palmer KL. Chlorhexidine Induces VanA-Type Vancomycin Resistance Genes in Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(4):2209–21.
83. Yameen MA, Iram S, Mannan A, Khan SA, Akhtar N. Nasal and perirectal colonization of vancomycin sensitive and resistant enterococci in patients of

- paediatrics ICU (PICU) of tertiary health care facilities. *BMC Infect Dis* 2013;13:156.
84. Ryan L, O'Mahony E, Wrenn C, et al. Epidemiology and molecular typing of VRE bloodstream isolates in an Irish tertiary care hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015;70(10):2718–24.
 85. Swoboda S. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;56(4):787–9.
 86. Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M, Postelnick MJ, Qi C. Increasing Incidence of Linezolid-Intermediate or -Resistant, Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Strains Parallels Increasing Linezolid Consumption. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008;52(6):2256–9.
 87. Fiedler S, Bender JK, Klare I, et al. Tigecycline resistance in clinical isolates of *Enterococcus faecium* is mediated by an upregulation of plasmid-encoded tetracycline determinants *tet* (L) and *tet* (M). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016;71(4):871–81.
 88. Zheng B, Li A, Jiang X, et al. Genome sequencing and genomic characterization of a tigecycline-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain isolated from the bile samples of a cholangiocarcinoma patient. *Gut Pathog* 2014;6(1):40.
 89. Deng M, Zhu M-H, Li J-J, et al. Molecular Epidemiology and Mechanisms of Tigecycline Resistance in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* from a Chinese University Hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014;58(1):297–303.
 90. Linkevicius M, Sandegren L, Andersson DI. Mechanisms and fitness costs of tigecycline resistance in *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013;68(12):2809–19.
 91. Cattoir V, Isnard C, Cosquer T, et al. Genomic analysis of reduced susceptibility to tigecycline in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(1):239–44.
 92. Frazee BW, Enriquez K, Ng V, Alter H. Abnormal Urinalysis Results Are Common, Regardless of Specimen Collection Technique, in Women Without Urinary Tract Infections. *The Journal of Emergency Medicine* 2015;48(6):706–11.
 93. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):195–203.
 94. Mikulska M, Del Bono V, Prinapori R, et al. Risk factors for enterococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: Enterococcal bacteremia after allogeneic HSCT. *Transplant Infectious Disease* 2010;12(6):505–12.
 95. Mathur P, Misra M, Rajkumari N. Soft tissue and wound infections due to *Enterococcus* spp. among hospitalized trauma patients in a developing country. *Journal of Global Infectious Diseases* 2014;6(4):189.
 96. Pandey A, Asthana A, Chauhan K, Ritika, Madan M, Ahuja S. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: Report of two cases. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2014;32(3):340.

97. Timmers GJ, Van der Zwet WC, Simoons-Smit IM, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a haematology unit: risk factor assessment and successful control of the epidemic. *Br J Haematol* 2002;116(4):826–33.